

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 81 12742**

(54) Dérivé de la pipérazine, procédé pour sa préparation et composition analgésique en contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 295/06; A 61 K 31/495.

(22) Date de dépôt..... 29 juin 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 30 juin 1980, n° 89782/80; et 8 mai 1981, n° 69689/81.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 18 du 7-5-1982.

(71) Déposant : Société dite : TAIHO PHARMACEUTICAL COMPANY, LTD., résidant au Japon.

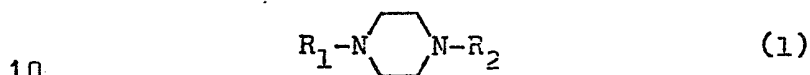
(72) Invention de : Hajime Fujimura, Yasuzo Hiramatsu, Tomio Yamazaki, Shozo Yamada et Takaji Honna.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Société de Protection des Inventions,
25, rue de Ponthieu, 75008 Paris.

La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés de la pipérazine et plus particulièrement à de nouveaux dérivés de la pipérazine, à des procédés pour leur préparation et à des compositions analgésiques les contenant comme ingrédients actifs.

Les dérivés de la pipérazine de l'invention répondent à la formule générale (1)



dans laquelle R_1 représente un groupe cyclopropylméthyle, un groupe isopropyle ou un groupe allyle et R_2 représente un groupe phényle ayant comme substituant un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle. Dans la

15 formule, l'atome d'halogène peut être un atome de chlore, de brome ou de fluor.

Le nouveau dérivé de la pipérazine de l'invention peut être sous la forme d'un sel d'addition aux acides, lesquels peuvent être des acides minéraux tels que par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique et l'acide borique, et des acides organiques tels que l'acide oxalique, l'acide citrique,

20 l'acide acétique, l'acide lactique, l'acide tartrique, l'acide succinique, l'acide fumarique et l'acide maléique.

Les dérivés de la pipérazine de l'invention sont des composés nouveaux qui n'ont pas été décrits dans la littérature, qui possèdent une activité analgésique et qui sont utiles comme analgésiques.

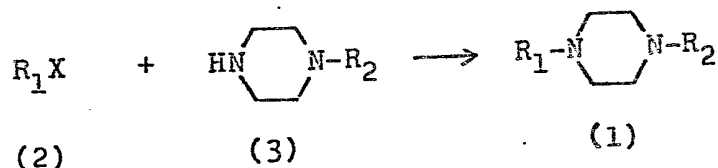
30

Les dérivés de la pipérazine (1) de l'invention se préparent par exemple par les procédés suivants.

Procédé A

35 Ce procédé est caractérisé en ce qu'on fait

réagir le composé halogéné répondant à la formule générale (2) et le dérivé de la pipérazine répondant à la formule générale (3) conformément au schéma réactionnel suivant :



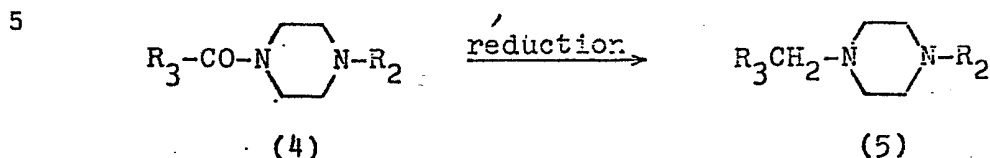
dans lequel R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus, et X représente un atome d'halogène.

La réaction entre le composé halogéné (2) et le dérivé de la pipérazine (3) s'effectue dans un solvant et en présence d'un composé basique comme par exemple l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium, la triéthylamine, la pyridine, ou la N,N-diméthylaniline. Le solvant peut être n'importe quel solvant organique inerte, et il n'est sujet à aucune limitation particulière. Comme exemples de solvants appropriés, on citera le benzène, le toluène, le xylène, le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'éther, le dioxane, le tétrahydrofurane, le chloroforme, le dichlorométhane, le dichloréthane, et le N,N-diméthylformamide.

La proportion de composé halogéné (2), de dérivé de la pipérazine (3) et de composé basique doit être choisie de manière appropriée, mais il est généralement avantageux de les utiliser en quantités approximativement équimolaires. La température de réaction doit, elle-aussi, être choisie de manière appropriée, mais la réaction s'effectue en général avantageusement à une température allant de la température ambiante au point d'ébullition du solvant.

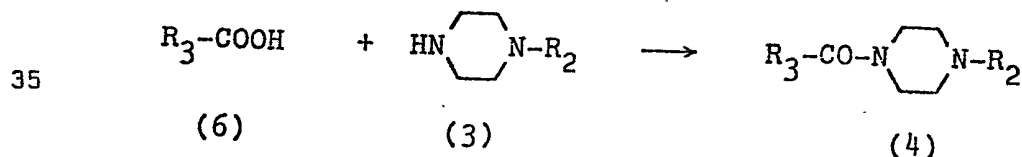
Procédé B

Ce procédé est caractérisé en ce qu'on réduit une acylpipérazine répondant à la formule générale (4) conformément au schéma réactionnel suivant :



dans lequel R_2 est tel que défini ci-dessus, et R_3 représente un groupe cyclopropyle ou un groupe vinyne. La réduction de l'acylpipérazine (4) s'effectue de préférence dans un solvant et en présence d'hydruve de lithium et d'aluminium ou de diborane comme agent réducteur. Le solvant doit être un solvant organique inerte qui ne participe pas à la réaction ; on utilise de préférence l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, ou le diglyme. La quantité d'agent réducteur à utiliser doit être choisie de manière appropriée ; il est généralement avantageux d'utiliser d'environ 0,5 à environ 5 moles d'agent réducteur par mole de l'acylpipérazine (4). La température de réaction doit, elle aussi, être choisie de manière appropriée ; la réaction s'effectue avantageusement, en général, à une température allant de la température ambiante aux environs du point d'ébullition du solvant.

Les acylpipérazines (4) utilisées comme matière de départ dans la réaction ci-dessus sont toutes des composés nouveaux non décrits dans la littérature. Elles sont obtenues par condensation d'un acide carboxylique répondant à la formule générale (6) ou d'un dérivé réactif de cet acide, avec un dérivé de la pipérazine répondant à la formule générale (3).



Les dérivés réactifs d'acides carboxyliques (6) comprennent des halogénures d'acyle tels que des chlorures d'acyle et des bromures d'acyle ; des acides d'acyle ; des esters tels que l'ester méthylique, l'ester ethylique, et l'ester p-nitrophénylique ; et des anhydrides d'acide telles que des anhydrides mixtes obtenus en faisant réagir le chlorocarbonate de méthyle ou le chlorocarbonate d'éthyle avec un acide carboxylique (6). Il est possible d'utiliser sans isolement préalable le dérivé réactif d'acide carboxylique (6) dans la condensation avec un dérivé de la pipérazine (3). Il est également possible d'utiliser l'acylpipérazine (4) formée par la condensation directement, sans isolement préalable, dans la réaction de réduction ultérieure.

Le composé (1) de l'invention formé par les procédés A ou B peut être isolé et purifié par les moyens habituels tels que l'extraction, la recristallisation, et la chromatographie sur colonne. Le sel du composé (1) se prépare aussi par les procédés chimiques habituels.

Le dérivé de la pipérazine de l'invention s'utilise comme analgésique, habituellement à une dose quotidienne d'environ 0,5 à environ 1 000 mg, exprimée en composé purifié répondant à la formule (1), pour l'adulte, cette dose étant administrée de préférence en 2 ou 3 doses unitaires. La posologie doit être réglée de manière appropriée, en fonction des cas particuliers, suivant les caractéristiques cliniques du malade. La teneur en ingrédient actif de la composition analgésique de l'invention est avantageusement choisie dans un intervalle qui est en général d'environ 0,1 à environ 1 000 mg, de préférence de 0,2 à 500 mg environ, par dose unitaire.

L'agent analgésique de l'invention est administré sous diverses formes telles que des préparations

orales, des injections, des suppositoires pour application rectale, et des préparations externes.

L'agent analgésique de l'invention est prescrit en médecine sous forme de composition contenant
5 n'importe lequel des supports et excipients habituels, et il est mélangé de la manière habituelle.

Les préparations orales de la composition analgésique de l'invention, telles que comprimés, capsules, granulés et poudres, peuvent contenir des
10 excipients généralement utilisés dans la technique, tels que du carbonate de calcium, du phosphate de calcium, de l'amidon, du sucre de canne, du lactose, du talc, du stéarate de magnésium, de la gélatine, de la polyvinylpyrrolidone, de la gomme arabique, du
15 sorbitol, de la cellulose microcristalline, du polyéthylèneglycol, de la carboxyméthylcellulose, de la silice, du diéthylaminoacétate de polyvinylacétal, de l'hydroxypropylméthylcellulose, et de la gomme laque. Les comprimés peuvent être enrobés par un procédé connu
20 dans la technique.

Les préparations liquides de la présente composition pour administration orale de l'invention comprennent des suspensions, des solutions, des sirops, des élixirs, etc... dans de l'eau ou dans de l'huile,
25 qui sont prescrits d'une manière généralement connue.

Les injections de la présente composition sont des suspensions et des solutions dans l'eau ou l'huile, ou des poudres chargées et des poudres lyophilisées qui sont dissoutes avant l'emploi. Les injections se préparent de la manière habituelle.
30

La présente composition pour suppositoires pour application rectale de l'invention peut contenir des excipients bien connus dans la technique tels que le polyéthylèneglycol, la lanoline, le beurre de cacao, et des triglycérides d'acides gras.
35

Les préparations externes de la présente composition s'appliquent sous forme d'onguents ou de crèmes préparés en incorporant l'ingrédient actif de l'invention dans une base ou dans un autre produit d'une manière habituelle.

L'invention est illustrée ci-dessous en se référant à des exemples de synthèses et de préparations ainsi qu'à des résultats d'essais d'activité analgésique et de toxicité aigüe, en tant qu'essais pharmacologiques.

Des exemples de synthèse de dérivés de la pipérazine de l'invention par les procédés A et B sont donnés ci-dessous. Les caractéristiques des dérivés de la pipérazine obtenus dans ces exemples et dans d'autres expériences effectuées de manière similaire à ces exemples sont données dans le tableau 1.

Exemples de synthèse dans le procédé A

Exemple 1 (synthèse du composé n° 2 du tableau 1)

A 50 ml d'éthanol, on ajoute 3,6 g (0,02 mole) de 1-(4-fluorophényle)pipérazine, 2,0 g (0,022 mole) de chlorure de cyclopropylméthyle, et 1,9 g (0,023 mole) de bicarbonate de sodium. On maintient le mélange sous reflux pendant 7 heures tout en l'agitant. Après refroidissement, on débarrasse le mélange réactionnel des matières minérales par filtration et on concentre le filtrat sous vide. On dissout le résidu dans de l'éther diéthylique et on introduit de l'acide chlorhydrique gazeux dans la solution, tout en refroidissant, pour précipiter les cristaux qui sont recueillis par filtration. Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient 4,7 g (rendement 77 %) de dichlorhydrate de 1-(cyclopropylméthyle)-4-(4-fluorophényle) pipérazine fondant à 153-154°C.

Exemple 2 (synthèse du composé n° 12 du tableau 1)

On maintient sous reflux pendant 5 heures

un mélange de 2,3 g (0,01 mole) de 1 (3-trifluorométhylphényl)pipérazine, 1,3 g (0,01 mole) de bromure d'isopropyle, 1,3 g de bicarbonate de sodium et 25 ml de N,N-diméthylformamide. Après refroidissement, et
5 élimination des matières minérales par filtration, on concentre le filtrat sous vide. On dissout le résidu dans de l'éther diéthylique. Tout en refroidissant, on introduit de l'acide chlorhydrique gazeux dans la solution éthérée, et on recueille par filtration les
10 cristaux qui précipitent. On fait recristalliser les cristaux dans du méthanol, et l'on obtient 2,8 g (rendement 81 %) de dichlorhydrate de 1-(3-trifluorométhyl)-4-isopropylpipérazine fondant à 179-180°C.

Exemple 3 (synthèse du composé n° 14 du tableau 1)

15 On obtient le dichlorhydrate de 1-allyl-4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine avec un rendement de 80 % en faisant réagir la 1-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine et le bromure d'allyle d'une manière semblable à l'exemple 2.

20 Exemple de synthèse par le procédé B

Exemple 4 (synthèse du composé n° 6 du tableau 1)

Dans 40 ml de dichlorométhane, on dissout 2,3 g (0,01 mole) de 1-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine et 1,0 g (0,01 mole) de triéthylamine. A la
25 solution obtenue, on ajoute goutte à goutte, tout en refroidissant et en agitant, une solution de 1,05 g (0,01 mole) de chlorure de cyclopropanecarbonyle dans 10 ml de dichlorométhane. On fait réagir le mélange à la température ambiante pendant 3 heures. On lave
30 successivement le mélange réactionnel à l'eau, à l'acide chlorhydrique dilué et à l'eau, puis on le sèche sur sulfate de sodium anhydre, et on élimine le solvant par distillation, ce qui fournit la 1-(cyclopropanecarbonyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)
35 pipérazine sous forme d'une huile.

A 0,38 g (0,01 mole) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 50 ml de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte en agitant une solution de la 1-(cyclopropanecarbonyle)-4-(3-trifluorométhylphényl) pipérazine dans 20 ml de tétrahydrofurane. Lorsque l'addition goutte à goutte est terminée, on chauffe le mélange sous reflux en agitant pendant 7 heures, puis on le refroidit, on le mélange à de l'eau et à une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium diluée, et on le concentre sous vide. On extrait le résidu à l'éther et on le sèche sur sulfate de sodium anhydre. On introduit de l'acide chlorhydrique gazeux sec dans la solution desséchée tout en refroidissant à la glace. On recueille les cristaux qui ont précipité par filtration et on les fait recristalliser dans l'éthanol. On obtient 2,8 g (78 % de rendement) de dichlorhydrate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine fondant à 172-173°C.

Exemple de préparation 1

On prépare des injections de la manière ordinaire conformément à la formule suivante :

dichlorhydrate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine	5 mg
(composé n° 6)	

Sérum physiologique pour faire 2 ml par ampoule.

Exemple de préparation 2

On prépare des comprimés de la manière habituelle selon la formule suivante :

dichlorhydrate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine	50 mg
(composé n° 6)	
Lactose	85
Cellulose cristalline	50
Amidon hydroxypropylé	30

Talc	4
Stéarate de magnésium	1
<hr/>	
Total 220 mg/comprimé	

Exemple de préparation 3

- 5 On prépare des capsules de la manière habituelle selon la formule suivante :

Dichlorhydrate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine 100 mg
(Composé n° 6)

10	Lactose	50
	Fécule de pomme de terre	50
	Cellulose cristalline	109
	Stéarate de magnésium	1
		<hr/>
Total 310 mg par capsule		

15 Exemple de préparation 4

On prépare des suppositoires de la manière habituelle selon la formule suivante :

Citrate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine

20	(composé n° 10)	250 mg
----	-----------------	--------

Witepzol W-35 (Dynamit Nobel Co.)

750

Total 1 000 mg par
suppositoire

25 Exemple de préparation 5

On prépare des granulés de la manière habituelle suivant la formule ci-après :

Citrate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine

30	(composé n° 10)	200 mg
----	-----------------	--------

Lactose 500

Amidon de maïs 280

Hydroxypropylcellulose 20

Total 1 000 mg par
enveloppe

35

Essais pharmacologiques

On décrit ci-dessous les résultats de l'essai d'activité analgésique et de l'essai de toxicité aiguë effectués sur les composés de l'invention et sur l'aminopyrine comme témoin. Les résultats de l'essai de composés représentatifs sont résumés dans le tableau 2.

I. Essai d'activité analgésique

(1) Méthode de l'étirement induit par l'acide acétique

On utilise pour l'essai des groupes comprenant chacun 10 souris mâles de souche dd (environ 18 g de poids corporel). A chaque souris, on administre par voie orale le médicament essayé. 30 minutes après l'administration, on injecte par voie intrapéritonéale 0,1 ml/10 g d'une solution d'acide acétique à 0,6 %. Vingt-cinq minutes après l'injection d'acide acétique, on observe le symptôme d'étirement pendant 5 minutes. L'efficacité en pourcentage est déterminée par la formule

$$\text{Efficacité en \%} = \frac{\text{Nombre d'animaux ne présentant pas le symptôme}}{\text{Nombre d'animaux soumis à l'essai}} \times 100$$

A partir des données d'efficacité, on calcule la dose efficace moyenne (DE_{50}) et ses limites de confiance à 95 % par la méthode Litchfield-Wilcoxon.

(2) Méthode de Haffner modifiée.

On utilise pour l'essai des groupes comprenant chacun 10 souris mâles de souche dd (environ 19 g de poids corporel). 30 minutes après l'administration orale du médicament essayé, on injecte par voie sous-cutanée 2 mg/kg de chlorhydrate de morphine. Au bout de 15 minutes, on pince la partie basale de la queue de la souris avec des pinces de Kocher 4 fois à des intervalles de temps de 15 minutes, et on observe les réactions douloureuses de chaque souris. L'effica-

cité en pourcentage est calculée par la formule



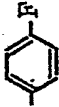
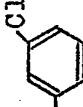

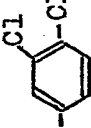
$$\begin{array}{l} \text{Efficacité en} \\ \text{pourcentage} \end{array} = \frac{\begin{array}{l} \text{Nombre de souris ne présen-} \\ \text{tant pas de réaction} \\ \text{douloureuse} \end{array}}{\begin{array}{l} \text{Nombre d'animaux soumis} \\ \text{à l'essai} \end{array}} \times 100$$

A partir des données d'efficacité, on calcule la dose efficace moyenne (DE_{50}) et ses limites de confiance à 95 % par la méthode Litchfield-Wilcoxon.

10 2. Essai de toxicité aiguë

On utilise pour l'essai des groupes de souris mâles de souche dd de 4 à 6 souris chacun (environ 19 g de poids corporel). On observe les animaux pendant 72 heures après l'administration orale du médicament essayé. On calcule la dose léthale moyenne (DL_{50}) et ses limites de confiance à 95 % à partir de la mortalité en 72 heures d'observation. Lorsque la dose léthale moyenne ne peut être obtenue, la dose (mg/kg) et le rapport (nombre d'animaux morts/nombre d'animaux soumis à l'essai) sont donnés dans le tableau 2.

Tableau 1 $R_1-N(R_2)$

Com. posé No.	R_1	R_2	Type de sel	point de fusion °C	Formule brute	Composition élémentaire (%) Calculé (trouvé)		
						C	H	N
1	$-CH_2-$ 		chlorhydrate	197-200	$C_{14}H_{19}FN_2 \cdot 2HCl$	54,73 (54,44)	6,89 (6,79)	9,12 (9,50)
2	"		"	153-154	$C_{14}H_{19}FN_2 \cdot 2HCl$	54,73 (54,47)	6,89 (6,62)	9,12 (9,37)
3	"		"	183-186	$C_{14}H_{19}ClN_2 \cdot 2HCl$	51,95 (52,33)	6,54 (6,68)	8,65 (8,99)
4	"		"	180,5-182,5	$C_{14}H_{19}ClN_2 \cdot 2HCl$	51,95 (52,06)	6,54 (6,71)	8,65 (8,84)
5	"		"	190 (décomp.)	$C_{14}H_{18}Cl_2N_2 \cdot 2HCl$	46,95 (47,31)	5,63 (6,02)	7,82 (8,22)

(Suite)

6	"		chlorhy- drate	172- 173	$C_{15}H_{19}F_3N_2 \cdot 2HCl$	50,43 (50,58)	5,93 (5,95)	7,84 (8,02)
7	"		Oxalate	164- 165	$C_{15}H_{19}F_3N_2 \cdot C_2H_2O_4$	54,54 (54,92)	5,65 (5,79)	7,48 (7,82)
8	"		Maléate	156- 158	$C_{15}H_{19}F_3N_2 \cdot C_4H_4O_4$	59,37 (59,67)	6,03 (6,15)	7,29 (7,40)
9	"		Tartrate	45- 50	$C_{15}H_{19}F_3N_2 \cdot C_4H_6O_6$	52,53 (52,33)	5,80 (6,32)	6,45 (6,60)
10	"		Citrate	105- 107	$C_{15}H_{19}F_3N_2 \cdot C_6H_8O_7$	52,94 (53,05)	5,71 (5,66)	5,88 (6,17)
11	"		chlorhy- drate	173- 175	$C_{15}H_{18}ClF_3N_2 \cdot HCl$	50,70 (50,61)	5,39 (5,80)	7,88 (7,92)

(Suite)

(Suite)

Tableau 1 (Suite)

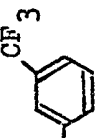
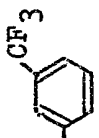
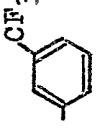
12	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		chlorhy- drate	179- 180	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$	48,71 (48,57)	6,13 (6,19)	8,11 (8,31)
13	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$		Citrate	133- 134	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$	51,72 (51,82)	6,03 (6,14)	5,86 (5,76)
14	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$		chlorhy- drate	177- 178	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$	48,99 (49,02)	5,58 (5,88)	8,16 (8,40)

Tableau 2

Composé N°	Activité analgésique DE ₅₀ (mg/kg)		Toxicité aiguë DL ₅₀ (mg/kg) ou Dose - Nombre d'animaux (mg/kg) - Nombre d'animaux morts soumis à l'essai
	Méthode de l'étirement induit par l'acide acétique	Méthode d'Hoffner	
1	12,6 (6,4 - 24,8)	11,0 (4,8 - 25,2)	250 - 2/6 500 - 3/6 100 - 6/6
2	9,4 (4,9 - 18,0)	13,2 (9,6 - 18,2)	250 - 1/6 500 - 5/6 1000 - 6/6
3		13,8 (9,5 - 20,0)	250 - 0/6 500 - 2/6 1000 - 6/6
4	17,9 (8,3 - 38,5)	6,3 (3,8 - 10,4)	250 - 0/6 500 - 5/6 1000 - 6/6
5	17,2 (8,1 - 36,5)	7,2 (4,3 - 12,0)	250 - 0/6 500 - 2/6 1000 - 6/6
			(Suite)

Tableau 2 (Suite)

6	$\begin{smallmatrix} 2,8 \\ (1,7 - 4,6) \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 3,7 \\ (2,2 - 6,0) \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 250 - 0/6 \\ 500 - 4/6 \\ 1000 - 6/6 \end{smallmatrix}$
7		$\begin{smallmatrix} 5,5 \\ (3,1 - 9,6) \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 250 - 0/6 \\ 500 - 2/6 \\ 1000 - 6/6 \end{smallmatrix}$
9		$\begin{smallmatrix} 4,9 \\ (2,3 - 10,2) \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 250 - 0/6 \\ 500 - 3/6 \\ 1000 - 6/6 \end{smallmatrix}$
10	$\begin{smallmatrix} 8,7 \\ (4,6 - 16,4) \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 2,5 \\ (1,2 - 5,4) \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 250 - 0/6 \\ 500 - 2/6 \\ 1000 - 6/6 \end{smallmatrix}$
11	$\begin{smallmatrix} 20,2 \\ (12,1 - 33,7) \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 5,8 \\ (4,1 - 8,3) \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 250 - 0/6 \\ 500 - 5/6 \\ 1000 - 6/6 \end{smallmatrix}$
12	$\begin{smallmatrix} 4,2 \\ (2,6 - 6,8) \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 4,9 \\ (3,4 - 7,1) \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 250 - 0/6 \\ 500 - 6/6 \\ 1000 - 6/6 \end{smallmatrix}$
14	$\begin{smallmatrix} 13,6 \\ (6,2 - 29,9) \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 7,0 \\ (4,2 - 11,6) \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 250 - 0/6 \\ 500 - 4/6 \\ 1000 - 6/6 \end{smallmatrix}$
Aminopyrine	$\begin{smallmatrix} 63,0 \\ (44,7 - 88,8) \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 65,0 \\ (45,8 - 92,3) \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} 750 \\ (74,1 - 75,9) \end{smallmatrix}$

REVENDECATIONS

1. Dérivé de la pipérazine répondant à la formule générale (1)

5



(1)

dans laquelle R_1 représente un groupe cyclopropylméthyle, un groupe isopropyle, ou un groupe allyle, et R_2 représente un groupe phényle portant un atome d'halogène et/ou un groupe trifluorométhyle.

10

2. Dérivé de la pipérazine suivant la revendication 1, caractérisé en ce que R_2 est un groupe phényle portant un groupe trifluorométhyle.

15

3. Dichlorhydrate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(2-fluorophényl)-pipérazine.

4. Dichlorhydrate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(4-fluorophényl)-pipérazine.

20

5. Dichlorhydrate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(3-chlorophényl)-pipérazine.

6. Dichlorhydrate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(4-chlorophényl)-pipérazine.

25

7. Dichlorhydrate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(3,4-dichlorophényl)-pipérazine.

8. Dichlorhydrate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazine.

9. Oxalate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazine.

30

10. Maléate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazine.

11. Tartrate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazine.

12. Citrate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazine.

35

13. Chlorhydrate de 1-(cyclopropylméthyl)-4-

(3-trifluorométhyl-4-chlorophényl)pipérazine.

14. Dichlorhydrate de 1-Isopropyl-4-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazine.

15. Citrate de 1-Isopropyl-4-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazine.

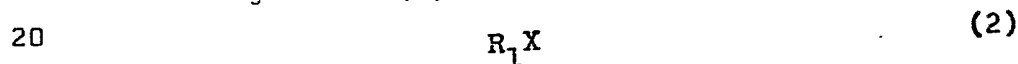
16. Dichlorhydrate de 1-allyl-4-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazine.

17. Procédé de préparation d'un dérivé de la pipérazine répondant à la formule générale (1)

10



15 dans laquelle R_1 représente un groupe cyclopropyl-méthyle ; un groupe isopropyle ou un groupe allyle, et R_2 représente un groupe phényle portant un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé répondant à la formule générale (2)



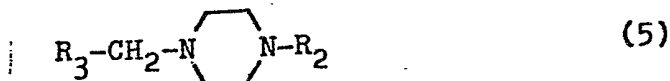
dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus, et X représente un atome d'halogène, avec un composé répondant à la formule générale (3)

25



dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus.

30 18. Procédé de préparation d'un dérivé de la pipérazine répondant à la formule générale (5)



35

dans laquelle R_2 représente un groupe phényle portant un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, et R_3 représente un groupe cyclopropyle ou un groupe vinyle, caractérisé en ce qu'on réduit une acylpiperazine répondant à la formule générale (4)



10

dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus.

19. Composition analgésique caractérisée en ce qu'elle comprend comme ingrédient actif un dérivé de la piperazine répondant à la formule générale (1)

15



dans laquelle R_1 représente un groupe cyclopropylméthyle, un groupe isopropyle ou un groupe allyle, et R_2 représente un groupe phényle portant un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle.

20