

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 23 juillet 1987.

③⑦ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 4 du 27 janvier 1989.

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *SYNTHELABO, Société anonyme.* — FR.

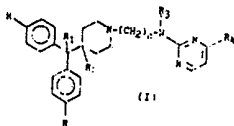
⑦② Inventeur(s) : Philippe Mannoury ; Jean Binet ; Elisabeth Dewitte.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : Elisabeth Thouret-Lemaître.

⑤④ Dérivés de pipéridine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑤⑦ Composés répondant à la formule I :



dans laquelle n est 1, 2, 3 ou 4, R est un atome d'hydrogène ou d'halogène, soit R₁ est H ou OH et R₂ est H, soit R₁ et R₂ représentent ensemble une liaison, R₃ est un atome d'hydrogène ou un radical (C₁₋₄)alkyle, et R₄ est H ou OH, ainsi que les formes tautomères des composés et leurs sels d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

Application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet des dérivés de pipéridine, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule (I) donnée en annexe 1, dans laquelle

n est 1, 2, 3 ou 4

R est un atome d'hydrogène ou d'halogène,

soit R_1 est H ou OH et R_2 est H, soit R_1 et R_2 représentent ensemble une liaison,

R_3 est un atome d'hydrogène ou un radical (C_{1-4}) alkyle, et R_4 est H ou OH.

Les sels que peuvent former les composés (I) avec des acides pharmaceutiquement acceptables font partie de l'invention.

Lorsque R_4 est OH, les formes tautomères des composés font partie de l'invention (voir annexe 1).

Selon l'invention, on peut préparer les composés (I) selon le schéma réactionnel donné en annexe 2 :

on fait réagir un composé (II) avec un composé $X-(CH_2)_{n'}-R_5$ dans lequel X est un groupe labile et R_5 est un groupe cyano (n' est 1, 2 ou 3), un groupe phtalimido ou un groupe

(NR_3Trit) où R_3 est H ou (C_{1-4}) alkyle et Trit est le groupe

triphénylméthyle (n' est 2, 3 ou 4), puis on hydrogène le composé (III) obtenu en présence de nickel de Raney (dans le cas où R_5 est CN) ou on l'hydrolyse en présence d'hydrazine (dans le cas où R_5 est phtalimido) ou d'acide chlorhydrique (dans le cas où R_5 est (NR_3Trit) et enfin on fait réagir le

composé (IV) obtenu avec soit la chloro-2 pyrimidine soit la méthylthio-2 pyrimidinone-4 dans un solvant protique ou aprotique.

Les composés de départ (II) sont des pipéridines décrites dans la littérature, dans le brevet US 2804422 et le brevet belge 836394.

Les composés $X-(CH_2)_{n'}-R_5$ sont décrits par J. D. Billimoria and K.O. Lewis. J. Chem. Soc. 1404, 1968.

Les composés (I) dans lesquels R_1 et R_2 forment une liaison peuvent également être obtenus à partir des composés (I) correspondants dans lesquels R_1 est OH et R_2 est H, par déshydratation en milieu acide fort.

5

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Les analyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés.

10

Exemple 1. α,α -diphényl [(pyrimidinyl-2 amino)-2 éthyl]-1 pipéridine-4-méthanol.

1.1. [(Hydroxydiphénylméthyl)-4 pipéridinyl-1]-2 éthyl]-2
15 $1H,2H$ -isoindoledione-1,3.

On porte, à la température du reflux, pendant 5 heures, un mélange de 15 g (0,056 mole) de α,α -diphényl-pipéridine-4 méthanol, de 14,5 g (0,056 mole) de (bromo-2 éthyl)-2 $1H$ -
20 $2H$ -isoindoledione-1,3 et de 6,7 g (0,063 mole) de carbonate de sodium dans 150 ml de méthylisobutylcétone.

Après évaporation du solvant on reprend le résidu avec de l'eau et du chloroforme. On lave la phase organique avec de
25 l'eau, la sèche, la filtre et l'évapore. On obtient une huile qui cristallise après purification sur colonne de silice. On obtient un produit fondant à 166-169°C.

1.2. (Amino-2 éthyl)-1 α,α -diphényl-pipéridine-4-méthanol.
30

On agite 12 h, à la température ambiante, une solution de 11,7 g (0,026 mole) du dérivé précédent dans 200 ml de méthanol contenant 1,3 ml d'hydrazine. On évapore à sec, reprend le résidu avec de l'eau et acidifie avec de l'acide chlorhydrique. On filtre l'insoluble puis extrait avec du chlorure
35 de méthylène.

On alcalinise la phase aqueuse, extrait avec du chlorure de méthylène. On lave la phase organique avec de l'eau, sèche, filtre et évapore.

On obtient le produit blanc fondant à 164-166°C.

1.3. α,α -diphényl [(pyrimidinyl-2 amino)-2 éthyl]-1 pipéridine-4-méthanol.

5

On porte au reflux pendant 20 h, 2 g ($6,4 \cdot 10^{-3}$ mole) d'(amino-2 éthyl)-1 α,α -diphényl pipéridine-4 méthanol avec 0,75 g ($6,5 \cdot 10^{-3}$ mol) de chloro-2 pyrimidine et 0,56 g de bicarbonate de sodium dans 25 ml d'éthanol.

10 On évapore le mélange sous vide, reprend le résidu avec du chlorure de méthylène et de l'eau. On sèche la phase organique, filtre, évapore.

Après purification chromatographique de l'huile résiduelle on obtient un produit solide fondant à 76°C.

15

Exemple 2. [[[bis(fluoro-4 phényl)méthyl]-4 pipéridinyl-1]-2 éthyl]amino]-2 1H-pyrimidinone-4.

2.1. [bis(fluoro-4 phényl)méthyl]-4 pipéridinyl-1]-2 éthane-
20 nitrile.

On chauffe au reflux pendant 4 h, un mélange de 28,7 g (0,1 mole) de [bis(fluoro-4 phényl)méthyl]-4 pipéridine, 11,7 g (0,11 mole) de carbonate de sodium, 6,3 ml (0,1mole) de
25 chloro-2 éthanenitrile, quelques cristaux d'iodure de sodium dans 150 ml de méthylisobutylcétone.

On évapore le mélange réactionnel, reprend le résidu avec du chlorure de méthylène et de l'eau. On sèche la phase organique, filtre, évapore.
30

L'huile résiduelle cristallise dans l'éther isopropylique.
(F = 114-116°C).

2.2. [[bis(fluoro-4 phényl)méthyl]-4 pipéridinyl-1]-2 éthana-
35 mine.

On hydrogène 11,0 g ($3,4 \cdot 10^{-2}$ mole) du produit précédent en solution dans 150 ml d'éthanol saturé avec de l'ammoniac à 80°C en présence de nickel de Raney, sous une pression d'hy-

drogène de 60 bars.

Lorsque l'absorption d'hydrogène est terminée, on filtre le catalyseur, évapore le filtrat à sec.

On distille l'huile résiduelle. (Eb = 180°C sous 0,05 mm de
5 mercure).

2.3. [[[[bis(fluoro-4 phényl)méthyl]-4 pipéridinyl-1]-2
éthyl]amino]-2 1H-pyrimidinone-4.

10 On chauffe au reflux 48 h, sous atmosphère d'argon, 2,0 g
($1,4 \cdot 10^{-2}$ mole) de S-méthyl-thiouracile, 4,6 g ($1,4 \cdot 10^{-2}$
mole) de [bis(fluoro-4 phényl)méthyl]-4 pipéridinyl-1]-2
éthanamine dans 75 ml de toluène.

On évapore le solvant, et purifie l'huile résiduelle par
15 chromatographie sur colonne de silice.

On prépare le chlorhydrate dans l'isopropanol.
(F = 234-237°C).

Exemple 3. [[[[bis(fluoro-4 phényl)méthylène]-4 pipéridinyl-
20 1]-2 éthyl]méthylamino]-2 1H-pyrimidinone-4.

3.1. [bis(fluoro-4 phényl)méthylène]-4 N-méthyl-pipéridine-1-
éthanamine.

25 On chauffe au reflux 14,3 g (0,05 mole) de [bis(fluoro-4
phényl)méthylène]-4 pipéridine, 9,5 g (0,025 mole) de bromo-2
N-méthyl N-(triphénylméthyl)-éthanamine en solution dans 75
ml de toluène.

Lorsque la réaction est terminée, on refroidit le mélange et
30 filtre le précipité. On évapore le filtrat et reprend l'huile
résiduelle avec 250 ml d'HCl N. On chauffe le mélange à 50°C
pendant 1 h, laisse une nuit au repos et filtre le précipité.
On extrait le filtrat avec de l'éther puis la phase aqueuse
est alcalinisée avec de la soude et extraite avec du chlorure
35 de méthylène. On lave la phase organique avec de l'eau,
sèche, filtre, évapore.

On obtient le produit sous forme d'huile que l'on utilise
brute pour la suite de la synthèse.

3.2. [[bis(fluoro-4 phényl)méthylène]-4 pipéridinyl-1]-2 éthyl]méthylamino]-2 1H-pyrimidinone-4.

On chauffe au reflux, sous argon pendant 48 h 1 g ($2,9 \cdot 10^{-3}$ mole) de l'amine précédente en solution dans 50 ml de toluène avec 0,5 g ($2,9 \cdot 10^{-3}$ mole) de S-méthyl thiouracil. On évapore la solution à sec et purifie l'huile résiduelle par chromatographie sur une colonne de silice. On obtient un produit fondant à 164-165°C.

10 Exemple 4. (Diphénylméthylène)-4 N-méthyl N-(pyrimidinyl-2)-pipéridine-1-éthanamine.

4.1. [(Méthylamino-2 éthyl]-1 α, α -diphényl-pipéridine-4-méthanol.

15

Un mélange de 26,7 g (0,1 mole) de α, α -diphényl pipéridine-4-méthanol, 38 g (0,1 mole) de N-méthyl N-trityl bromo-2 éthanamine, 8,4 g (0,1 mole) de bicarbonate de sodium dans 400 ml de méthylisobutylcétone est chauffé au reflux pendant 48 h.

20 Le mélange est alors filtré bouillant et le filtrat laissé au repos, on filtre le précipité obtenu et le sèche.

F = 202-205°C.

Le précipité est repris avec 300 ml d'HCl N, on agite 4 h à température ambiante. On filtre, lave le précipité avec de l'eau.

25

On alcalinise le filtrat avec de la soude concentrée, extrait avec du chlorure de méthylène. On lave la phase organique avec de l'eau, sèche, filtre et évapore. On obtient un produit fondant à 168-170°C.

30

4.2. [[méthyl(pyrimidinyl-2)amino]-2 éthyl]-1 α, α -diphényl-pipéridine-4-méthanol.

On porte au reflux sous atmosphère d'argon, 4,9 g (0,015 mole) de [(méthylamino)-2 éthyl]-1 α, α -diphényl-pipéridine-4-méthanol, 1,7 g (0,015 mole) de chloro-2 pyrimidine, 1,3 g de bicarbonate de sodium dans 75 ml d'éthanol. On maintient le reflux 24 h, refroidit le mélange et le filtre. On évapore le filtrat, reprend le résidu avec de l'éther, lave la phase

35

organique avec de l'eau, sèche, filtre, évapore.

On prépare le chlorhydrate dans l'éthanol.

F = 211-212°C).

- 5 Exemple 5. (Diphénylméthylène)-4 N-méthyl N-(pyrimidinyl-2)-pipéridine-1-éthanamine.

Le chlorhydrate de l'exemple 4 est repris dans 100 ml d'acide chlorhydrique 6 N et le mélange est porté au reflux pendant 2
10 h. On refroidit la solution, la verse dans de la glace. On alcalinise avec de la soude, extrait avec du chlorure de méthylène. On lave la phase organique avec de l'eau, sèche, filtre, évapore. On obtient un produit fondant à 98-100°C.

- 15 Exemple 6. [[[[bis(fluoro-4 phényl)hydroxyméthyl]-4 pipéridinyl-1]-2 éthyl]méthylamino]-2 1H-pyrimidinone-4.

6.1. α,α -bis(fluoro-4 phényl) [[(méthyl)(triphénylméthyl)amino]-2 éthyl]-1 pipéridine-4-méthanol.

20

On prépare le produit en utilisant le procédé décrit dans 4.1. à partir de 22,0 g (0,072 mole) de α,α -bis(fluoro-4 phényl)-pipéridine-4-méthanol, 27,6 g (0,072 mole) de bromo-2 N-méthyl N-(triphénylméthyl)-éthanamine, 6,7 g de bicarbonate
25 de sodium et 200 ml de méthylisobutylcétone.

F = 100°C.

6.2. α,α -bis(fluoro-4 phényl)[(méthylamino)-2 éthyl]-1 pipéridine-4-méthanol.

30

L'hydrolyse est faite comme dans 4.1. à partir de 41 g (0,068 mole) du produit précédent.

F = 146-148°C.

- 35 6.3. [[[[bis(fluoro-4 phényl)hydroxyméthyl]-4 pipéridinyl-1]-2 éthyl]méthylamino]-2 1H-pyrimidinone-4.

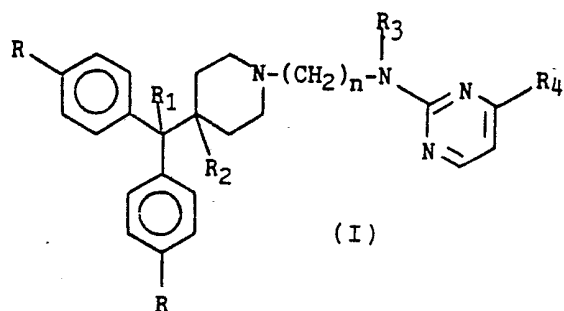
Le produit est préparé comme décrit dans 3.2. à partir de 7 g (0,02 mole) du produit précédent et de 2,8 g (0,02 mole) de

S-méthyl-thiouracile dans 100 ml de toluène.

F = 166-167°C.

Les composés préparés à titre d'exemples sont représentés
5 dans le tableau suivant.

Tableau



Composé	n	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F(°C)	sel
1	2	H	OH	H	H	H	76	-
2	2	H	OH	H	H	OH	240-243	fumarate
3	2	H	OH	H	CH ₃	OH	163-165	-
4	2	H	OH	H	CH ₃	H	211-212	HCl
5	2	H	liaison		CH ₃	OH	177-180	-
6	2	H	liaison		CH ₃	H	98-100	-
7	2	F	OH	H	CH ₃	OH	166-167	-
8	2	F	OH	H	CH ₃	H	170-173	-
9	2	F	liaison		CH ₃	H	187-189	fumarate
10	2	F	liaison		CH ₃	OH	164-165	-
11	2	F	H	H	CH ₃	OH	190-192	oxalate
12	2	F	H	H	CH ₃	H	222-225	HCl
13	2	F	H	H	H	H	161-163	fumarate
14	2	F	H	H	H	OH	234-237	HCl

Les composés de l'invention possèdent une activité antisérotonine, (au niveau des récepteurs de type 5HT₂).

Cette activité a été mise en évidence "in vitro" par déplacement de ligands fixés spécifiquement sur les récepteurs

- 5 sérotoninergiques (test de binding SBS) et "in vivo" par antagonisme des effets de la sérotonine au niveau périphérique (test OES) et au niveau central (test AHT).

- 10 Test SBS : les composés de l'invention ont fait l'objet d'un essai de déplacement de la liaison (binding) du spiropéridol sur les récepteurs sérotoninergiques (5-HT₂) du cortex cérébral du rat.

- Pour cet essai on prélève les cerveaux de rats, on en dissèque le cortex et on l'homogénéise à 0°C dans 10 volumes
15 d'un mélange contenant, par litre, 50 millimoles de tampon Tris/HCl à pH = 7,4, 120 millimoles de chlorure de sodium et 5 millimoles de chlorure de potassium. On centrifuge le mélange homogène à 40000xg pendant 10 mn puis, à deux reprises, on récupère le culot, on le lave en le mettant en sus-
20 pension dans le même mélange tampon, on l'homogénéise de nouveau et on le centrifuge. Pour terminer on dilue le culot final dans le même mélange tampon à raison de 100 mg de tissu humide pour 1 ml de tampon.

- On soumet alors le tissu à une incubation préalable de 10 mn
25 à 37°C en présence de 10 micromoles/l de pargyline, puis à une incubation de 20 mn à 37°C en présence de ³H-spiropéridol (activité spécifique : 25,6 Ci par millimole) à la concentration de 0,3 nanomole/l et de composé à étudier à des concentrations allant de 0,0001 à 100 micromoles/l.

- 30 On prélève des aliquots de 1 ml que l'on filtre sous vide, on lave les filtres deux fois avec 5 ml de tampon froid et on les sèche. La radioactivité est mesurée dans le toluène en présence de 5 g/l de diphényl-2,5 oxazole (PPO) et 0,1 g/l de bis-(phényl-5 oxazolyl-2)-1,4 benzène (POPOP).

- 35 Pour évaluer l'activité des composés on établit la courbe du pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique de ³H-spiropéridol en fonction de la concentration en drogue déplaçante. On détermine graphiquement la concentration IC₅₀, concentration qui inhibe 50 % de la liaison spécifique.

La liaison spécifique est définie comme étant la liaison déplacée par 100 micromoles/l de 5-HT.

Les concentrations IC₅₀ des composés de l'invention se situent pour la plupart entre 1 et 50 nanomoles/l.

5

Test OES : l'activité antisérotinergique des composés de l'invention a également été mise en évidence par leur effet sur l'oedème provoqué chez le rat par la sérotonine, selon la méthode décrite par Maling et coll., J. Pharmacol. Exp.

10 Therap., 191 (2), 300-310 (1974).

Les animaux sont des rats mâles de souche CD (Ch. River, France) pesant 120 à 150 g, à jeun depuis 18 h et répartis en blocs randomisés.

Les composés, mis en solution ou en suspension dans du Tween 80^R à 1%, sont administrés par voie orale à raison de 0,5 ml pour 100 g de poids corporel, 1 h avant l'injection sous-plantaire, dans l'une des pattes postérieures, de 1 µg de sérotonine (en solution dans du sérum physiologique stérile, sous un volume de 0,1 ml). Le volume de l'oedème est mesuré 1 h après l'injection de sérotonine au moyen d'un pléthysmomètre à mercure Ugo Basile. La DA₄₀ (dose qui diminue de 40% le volume de l'oedème, par rapport aux animaux témoins) est déterminée graphiquement.

25 La DA₄₀ des composés de l'invention, déterminée par voie orale est comprise entre 0,1 et 2 mg/kg.

Test AHT : l'activité antisérotinergique des composés a été étudiée quant à leur effet sur l'antagonisme des "head-twitches" (ébrouements de la tête) provoqués par le L-5-hydroxy-tryptophane (L-5-HTP) chez la souris, selon la méthode décrite par Corne et coll., Br. J. Pharmacol., 20, 106-120 (1962).

35 Les souris (mâles CD1, Charles River France ; 18-22 g de poids corporel) reçoivent les produits à étudier, à doses croissantes, ou le solvant, par voie intrapéritonéale ou orale, simultanément (voie i.p.) ou soixante minutes avant (voie orale) une injection de L-5-HTP à la dose de 250 mg/kg par voie sous-cutanée. Quarante-cinq minutes après cette injection de 5-HTP, le nombre d'ébrouements est compté, pour

chaque souris, pendant une minute.

Pour chaque traitement, la moyenne des ébrouements, ainsi que le pourcentage de variation par rapport au lot témoin, sont calculés.

- 5 A partir de la courbe effet-dose, on détermine la DA₅₀ (dose active 50% ou dose qui diminue de 50% le nombre moyen d'ébrouements par rapport aux animaux témoins) par la méthode graphique de Miller et Tainter (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., (1944), 57, 261).
- 10 Les DA₅₀ des composés de l'invention se situent entre 0,05 et 2 mg/kg par voie intrapéritonéale et entre 0,1 et 4 mg/kg par voie orale.

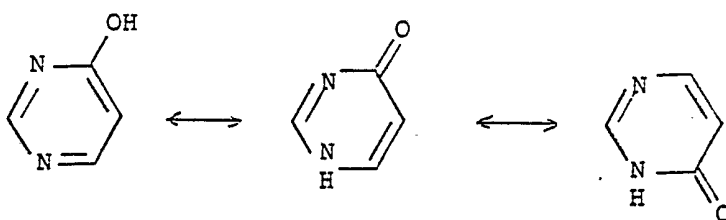
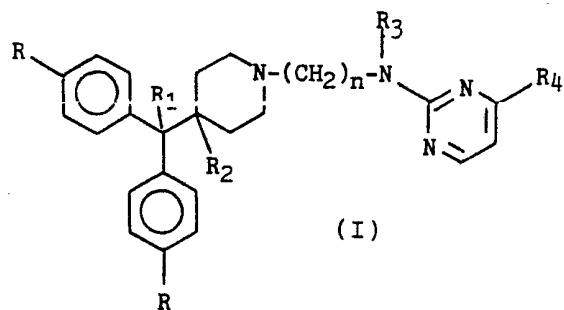
- Les composés de l'invention peuvent être utiles pour le
- 15 traitement de la migraine, l'anxiété, la dépression, l'obésité, l'inflammation, l'asthme, les allergies, les spasmes vasculaires ougastrointestinaux, l'hypertension et l'agrégation plaquettaire, et comme antiémétiques.

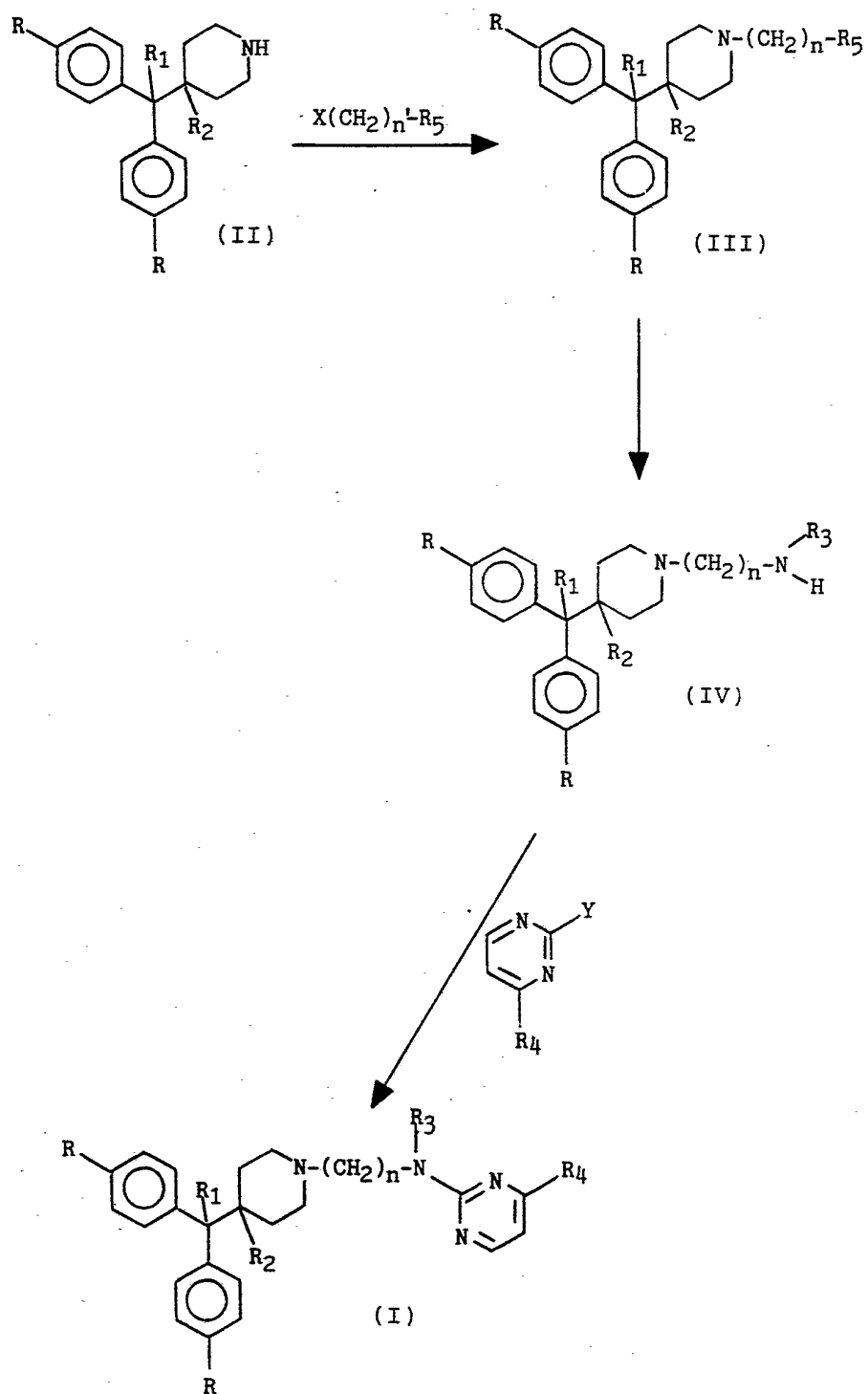
- Certains composés possèdent également une activité antihista-
- 20 minique.

Les composés de l'invention peuvent être administrés par voie orale ou parentérale, en association avec tout excipient approprié.

25

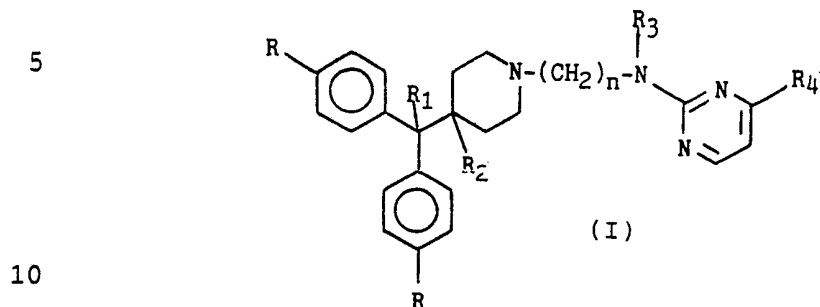
La posologie quotidienne peut aller de 5 à 200 mg.

Annexe 1

Annexe 2

Revendications.

1. Composés répondant à la formule (I)



dans laquelle

n est 1, 2, 3 ou 4,

R est un atome d'hydrogène ou d'halogène,

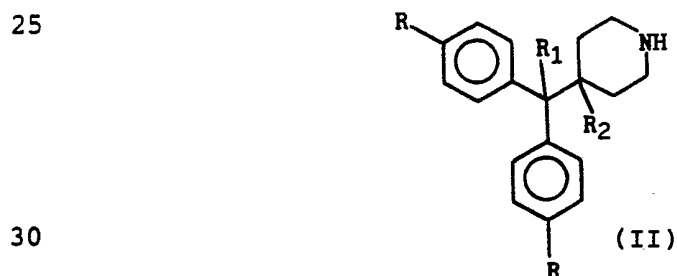
15 soit R₁ est H ou OH et R₂ est H, soit R₁ et R₂ représentent ensemble une liaison,

R₃ est un atome d'hydrogène ou un radical (C₁₋₄)alkyle, et

R₄ est H ou OH,

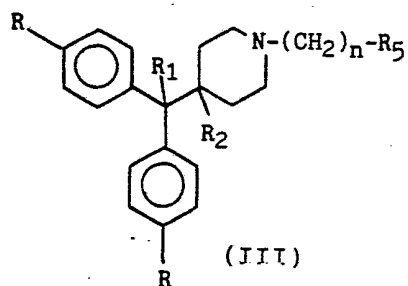
ainsi que les formes tautomères des composés et leurs sels
20 d'addition aux acides pharmaceutiquement acceptables.

2. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé (II)

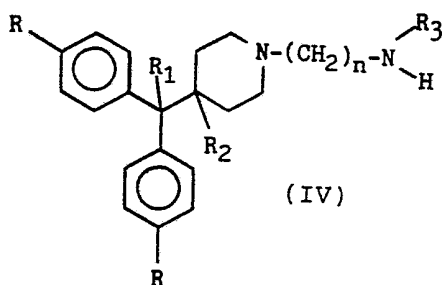


avec un composé X-(CH₂)n'-R₅ dans lequel X est un groupe labile et R₅ est un groupe cyano (n' est 1, 2 ou 3), un
35 groupe phtalimido ou un groupe NR₃ Trit où R₃ est H ou (C₁₋₄)alkyle et Trit est le groupe triphénylméthyle (n' est 2, 3 ou 4), puis on hydrogène le composé (III)

15



obtenu en présence de nickel de Raney (dans le cas où R_5 est
 10 CN) ou on l'hydrolyse en présence d'hydrazine (dans le cas où
 R_5 est phtalimido) ou d'acide chlorhydrique (dans le cas où
 R_5 est (NR_3Trit) et enfin on fait réagir le composé (IV)



20 obtenu avec soit la chloro-2 pyrimidine soit la méthylthio-2
 pyrimidinone-4 dans un solvant protique ou aprotique.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé tel
 que spécifié dans la revendication 1.

25 4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle
 contient un composé tel que spécifié dans la revendication 1
 en association avec tout excipient approprié.