

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

①1 N° de publication : **2 635 105**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **88 10481**

⑤1 Int Cl⁶ : C 07 D 295/096, 217/22.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 3 août 1988.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPi « Brevets » n° 6 du 9 février 1990.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

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

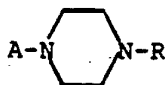
⑦2 Inventeur(s) : Philippe Manoury ; Jean Binet ; Daniel
Obitz ; Gérard Defosse ; Elisabeth Dewitte ; Corinne Véro-
nique.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Elisabeth Thouret-Lemaitre, Synthelabo.

⑤4 Dérivés de pipérazine et leur procédé de préparation.

⑤7 Dérivés de pipérazine répondant à la formule I



dans laquelle :

— R est un atome d'hydrogène ou un radical (C₁₋₄)alcoxy-
carbonyle droit ou ramifié;

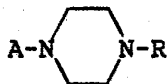
— A est un radical méthoxy-7 naphthalényle-1, un radical
méthoxy-7 isoquinoléinyle-1, un radical méthoxy-6 indanyle-1,
ou un radical méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalényle-1.

FR 2 635 105 - A1

D

La présente demande a pour objet des dérivés de pipérazine et leur procédé de préparation.

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale (I)



dans laquelle

R est un atome d'hydrogène ou un radical (C_{1-4})alcoxy-carbonyle droit ou ramifié,
A est un radical méthoxy-7 naphtalényle-1, un radical méthoxy-7 isoquinoléinyle-1, un radical méthoxy-6 indanyle-1, ou un radical méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalényle-1.

15

Les composés de la présente invention, peuvent être préparés selon le schéma réactionnel donné en annexe :

on fait réagir un composé de formule (II) AX, dans lequel A a la signification donnée ci-dessus et X est un atome d'halogène, avec une [(C_{1-4}) alcoxy-carbonyl]-4 pipérazine, dans un solvant tel que MIBC (méthylisobutylcétone), à une température de 20 à 120°C et, si on souhaite obtenir les composés (I) dans lesquels R est H, on élimine le groupe R alcoxy-carbonyle par hydrolyse acide.

Lorsque le composé (I) comporte le radical méthoxy-7 naphtalényle-1 et que le groupe R est un atome d'hydrogène, on peut préparer le composé (I) par réaction entre la méthoxy-7 naphtalénamine et la bis-(chloro-2 éthyl)amine sous forme de chlorhydrate.

Les composés de départ (II) sont décrits dans la littérature.

Les composés de l'invention sont des intermédiaires de synthèse, utiles pour préparer des composés à activité thérapeutique, décrits dans la demande de brevet déposée par la Demanderesse ce même jour et intitulée : "Dérivés d'indolone, leur préparation et leur application en thérapeutique".

Les exemples suivants illustrent l'invention.

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

Exemple 1.

5 (Méthoxy-7 naphtalényl-1)-4 pipérazine.

Dans un ballon de 500 ml, surmonté d'un séparateur d'eau de Dean-Stark, placé sous atmosphère d'argon et comportant un agitateur magnétique, on introduit 32 g (0,184 mol) de
10 méthoxy-7 naphtalénamine-1 (Helv. Chim. Acta. 30 816-38, 1947) et 32,84 g (0,184 mol) de chlorhydrate de bis (chloro-2 éthyl)-amine en solution dans 170 ml de butanol. On ajoute une pointe de spatule d'iodure de potassium et chauffe le mélange réactionnel à la température du reflux pendant 20 h.
15 On ajoute alors 11,6 g (0,092 mol) de carbonate de potassium et laisse refluer 10 h. On ajoute à nouveau 3,87 g (0,003 mol) du même réactif et laisse encore refluer 8 h. On renouvelle deux fois cette opération. On évapore le mélange réactionnel à siccité et triture le résidu entre l'eau et
20 l'éther, onessore un solide mauve. On obtient ainsi 39,2 g (88 %) du chlorhydrate du produit.

On libère la base en agitant le chlorhydrate dans de l'eau, en présence de 20 ml de soude 10N et on extrait le mélange à l'éther. Après séchage et évaporation du solvant, on dis-
25 tille l'huile brute $Eb_{0,1}=200^{\circ}C$ environ. On obtient finalement 25,5 g (57,2 %) d'une huile incolore dont le spectre RMN confirme la structure. On prépare le fumarate de cette base et obtient un solide blanc . F 189-191°C.

30

Exemple 2.

(Méthoxy-7 isoquinoléinyl-1)-4 pipérazine.

2.1. Chloro-1 méthoxy-7 isoquinoléine.

35 On agite et chauffe à la température de reflux pendant 2 h un mélange de 5,2 g (0,0297 mol) de méthoxy-7 2H-isoquinoléino- ne-1 (J.F. Ajao et C.W.Bird J. Het. Chem. 22,329-31,1985) et de 17 ml d'oxychlorure de phosphore. L'excès de ce réactif est ensuite évaporé et le résidu repris entre eau et chlorure

de méthylène, neutralisé à l'eau bicarbonatée. L'extrait organique est séché, filtré, évaporé. Le solide brut est repris dans de l'éther auquel on ajoute du noir animal. Après filtration et évaporation on obtient 4,24 g (73,7 %) d'un
5 solide cristallin beige. F = 70-72°C.

2.2. (Méthoxy-7 isoquinoléinyl-1)-4 pipérazinecarboxylate-1 de diméthyl-1,1 éthyle.

On mélange intimement 4,07 g (0,021 mol) du dérivé chloré
10 précédemment obtenu (2.1.) avec 7,82 g (0,042 mole) de pipérazinecarboxylate-1 de diméthyl-1,1 éthyle et on chauffe ce mélange à 145°C pendant 20 h. Après refroidissement on reprend le milieu réactionnel avec de l'acétone et on essore le chlorhydrate de l'amine initiale en quantité presque
15 théorique. On évapore le filtrat à sec, reprend le résidu avec du chlorure de méthylène, lave à l'eau puis sèche et évapore. On traite le résidu à l'éther. La fraction insoluble purifiée est à nouveau purifiée en présence d'éther isopropylique à reflux. Dans le filtrat refroidi
20 recristallise le composé cherché. On l'essore, le lave au pentane et le sèche. On obtient 3,72 g (54 %) d'un solide beige clair. F = 137°C.

2.3. (Méthoxy-7 isoquinoléinyl-1)-4 pipérazine.

25

On chauffe à la température du reflux de l'éther une émulsion obtenue à partir d'une solution de 3,72 g du composé obtenu dans l'exemple 2.2 dans 100 ml d'éther et de 56 ml d'acide chlorhydrique 3N. Lorsque le dégagement gazeux est terminé on
30 décante la phase aqueuse, l'alcalinise avec un excès de soude et l'extrait au chlorure de méthylène. Après séchage, filtration et évaporation de la phase organique on récupère une huile jaune que l'on reprend par de l'éther, on filtre l'insoluble, puis on évapore le solvant. Il reste 2,47 g
35 (89,5 %) d'une huile limpide à partir de laquelle on prépare le p-toluènesulfonate. F = 210°C.

Exemple 3.

(Méthoxy-6 dihydro-2,3 1H-indényl-1)-4 pipérazine.

3.1. Méthoxy-6 dihydro-2,3 1H-indénol.

5 A une solution de 3,8 g (0,1 mol) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 700 ml d'éther sec et 50 ml de tétrahydrofur sec, sous atmosphère inerte, on ajoute par portions, en refroidissant 33,5 g (0,2065 mol) de méthoxy-6 dihydro-2,3 1H-indénone. (H.O. House et al. J. Org. Chem. 35 647-51, 1970
10 et J. Org. Chem. 42,2155-60, 1977).

Après un reflux de 6 h on refroidit dans de la glace et hydrolyse le milieu réactionnel. Après filtration du solide minéral et lavage à l'éther, le filtrat est évaporé à sec. On obtient 33,43 g (98,6 %) d'une huile incolore qui cristallise
15 spontanément en un solide blanc F = 46-47°C.

3.2. Chloro-1 méthoxy-6 dihydro-2,3 1H-indène.

A une solution de 1,64 g (0,01 mol) du composé obtenu précédemment dans 7,5 ml de chlorure de méthylène et 3,5 ml de
20 pyridine, placée dans un bain maintenu à 20°C, on ajoute peu à peu une solution de 2,25 g (0,02 mol) de chlorure de méthanesulfonyle dans 2,5 ml de chlorure de méthylène. Après 2,5 h d'agitation à 20°C, on jette le mélange sur de la glace, décante, lave la phase organique à l'eau acidulée puis
25 à l'eau, la sèche sur sulfate de magnésium, la filtre et la concentre. On obtient 1,63 g (89,5 %) de dérivé chloré.

3.3. (Méthoxy-6 dihydro-2,3 1H-indényl-1)-4 pipérazine.

A une solution de 16 g (0,0859 mol) de pipérazinecarboxylate-1 de diméthyl-1,1 éthyle dans 80 ml de MIBC on ajoute, goutte
30 à goutte, une solution de 8,32 g (0,0455 mol) du dérivé chloré précédent (3.2.) dans 40 ml de MIBC. On ajoute une pointe de spatule d'iodure de sodium et chauffe le mélange réactionnel à la température du reflux pendant 15 h. Après 35 refroidissement on filtre le solide cristallisé, le rince puis évapore le filtrat à siccité. Le résidu est repris entre l'eau et l'éther, et la phase étherée est lavée puis séchée, filtrée et concentrée. On ajoute au résidu, repris par environ 100ml d'éther, 200 ml d'acide chlorhydrique 3N. On

chauffe le mélange à la température du reflux de l'éther. Une fois le dégagement gazeux terminé on décante la phase aqueuse, l'alcalinise par un excès de soude puis on extrait la fraction organique avec de l'éther, lave et sèche l'ex-
5 trait. Après filtration et concentration on obtient 3,6 g (36 %) d'un solide cristallisé. F= 102-4°C.

Exemple 4.

(±)(méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalényl-1)-4 pipérazine.

10

4.1. Chloro-1 méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalène.

On agite, à la température ambiante, pendant 3 h 35,6 g (0,2 mole) de méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalénol-1 (D.G.

Thomas, A.H. Nathan J. Am. Chem. Soc. 79,331,1948), dans un

15 litre d'acide chlorhydrique concentré.

On extrait le mélange avec de l'héxane, lave la phase organique avec de l'eau, sèche avec du sulfate de magnésium, filtre, et évapore.

On obtient 37,7 g (96 %) d'une huile que l'on utilise brute
20 pour la suite de la réaction.

4.2. (Méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalényl-1)-4 pipérazinecarboxylate de diméthyl-1,1 éthyle.

On chauffe à la température du reflux un mélange de 37,7 g
25 (0,19 mole) du produit précédent avec 29,8 g (0,16 mole) de pipérazinecarboxylate de diméthyl-1,1 éthyle (L.A. Carpino et coll. J. Org. Chem. 48,664,1983) et 55,2 g (0,4 mole) de carbonate de potassium dans 200 ml d'acétone.

On maintient le reflux 72 h. On évapore le mélange, reprend
30 le résidu avec de l'eau et de l'éther, puis décante. On sèche la phase étherée, filtre, évapore. On purifie le produit par chromatographie sur une colonne de silice. On obtient ainsi 38,9 g d'huile (70 %).

35 4.3. Méthoxy-7 (tétrahydro-1,2,3,4 naphtalényl-1)-4 pipérazine.

On hydrolyse à 45°C pendant 2 heures un mélange de 39,6 g (0,11 mole) de méthoxy-7 (tétrahydro-1,2,3,4 naphtalényl-1)-4 pipérazinecarboxylate de diméthyl-1,1 éthyle dans 120 ml

d'acide chlorhydrique 6N et 120 ml d'eau.

On extrait avec de l'éther, on alcalinise la phase aqueuse avec de l'eau, sèche, filtre, évapore.

On obtient 21 g (75 %) d'huile à partir de laquelle on
5 prépare le fumarate. F = 176°C.

Exemple 5.

(+)(Méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalényl-1)-4 pipérazine.

10 On solubilise en tiédissant 81 g (0,33 mole) de (+)(méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalényl-1)-4 pipérazine dans 150 ml d'éthanol et 50 g d'acide R(-)mandélique. On laisse la solution refroidir puis filtre le précipité.

On le recristallise deux fois dans de l'éthanol. On obtient

15 le R(-)mandélate de (+)(méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalényl-1)-4 pipérazine F = 174°C $[\alpha]_D^{20} = +56,1^\circ$ c=2 CH₃OH. On transforme le sel en base huileuse $[\alpha]_D^{20} = +153,0^\circ$ c=14,25 CH₃OH.

20 Exemple 6.

(-) (Méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalényl-1)-4 pipérazine.

Le filtrat éthanolique précédent est évaporé, et le résidu est repris avec de l'eau, on alcalinise la phase aqueuse,

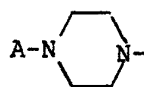
25 extrait avec de l'éther. On lave la phase étherée, sèche, filtre, évapore. On solubilise l'huile obtenue dans 90 ml d'éthanol et 30 g d'acide S(+)mandélique en tiédissant. On laisse le mélange refroidir, filtre le précipité. Après deux recristallisations dans de l'éthanol, on obtient le

30 S(+)mandélate de (-)(méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalényl-1)-4 pipérazine. F = 174°C $[\alpha]_D^{20} = -58,15^\circ$ c = 2 CH₃OH.

$[\alpha]_D^{20} = -153,30$ c = 14,25 CH₃OH pour la base.

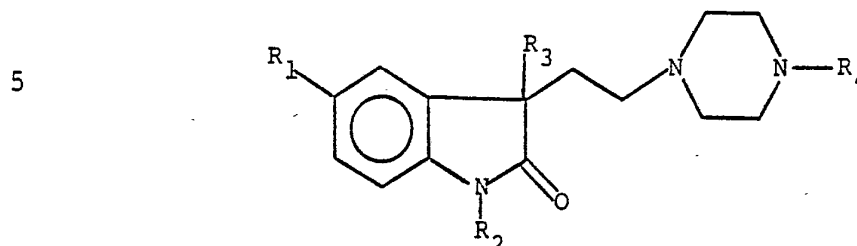
35 Les composés (I) de l'invention, préparés à titre d'exemples, sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau



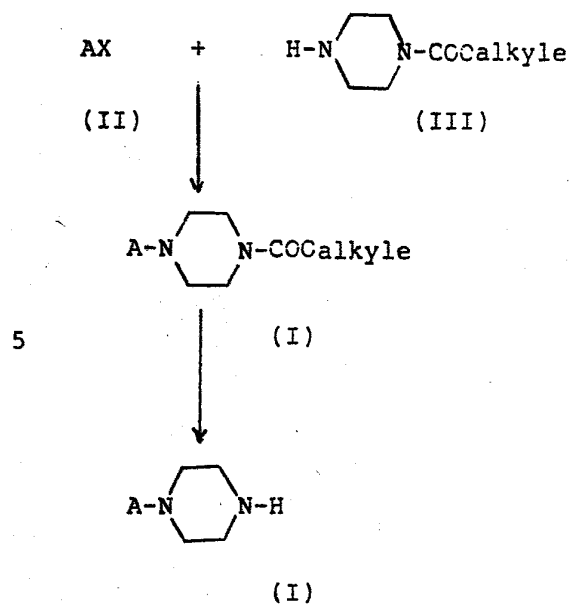
Composé	A	F(°C)(sel ou base)
1		189-91 (fumarate)
2		210 (p-toluène-sulfonate)
3		102-4 (base)
4		176 (fumarate)
5		174 R(-)mandélate de l'isomère dextrogyre
6		174 S(+)mandélate de l'isomère lévogyre

Les composés de l'invention servent d'intermédiaires dans la préparation des composés de formule



10 dans laquelle

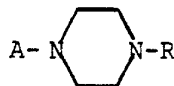
- R_1 est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical (C_{1-4}) alkyle,
- R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical (C_{1-4}) alkyle
- 15 - R_3 est un atome d'hydrogène, un radical (C_{1-4}) alkyle ou un radical S- (C_{1-4}) alkyle,
- R_4 est un radical phényle, chloro-phényle, naphtalényle, méthoxy-7 naphtalényle, méthoxy-6 indanyle, méthoxy-2 pyridinyle-6, méthoxy-3 pyridinyle-2, isoquinoléinyle, méthoxy-7
- 20 isoquinoléinyle, méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalényle-1, et qui ont des applications thérapeutiques dans les domaines suivants : migraines, schizophrénie, anxiété, dépression, régulation du sommeil, hypertension.

Annexe

Revendications

1. Dérivés de pipérazine répondant à la formule (I)

5



dans laquelle

R est un atome d'hydrogène ou un radical (C₁₋₄)alcoxy-carbonyl droit ou ramifié,

10 A est un radical méthoxy-7 naphtalényle-1, un radical méthoxy-7 isoquinoléinyle-1, un radical méthoxy-6 indanyle-1, ou un radical méthoxy-7 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalényle-1.

2. Procédé de préparation des composés de la revendication 1, 15 procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) AX, dans lequel A a la signification donnée ci-dessus et X est un atome d'halogène, avec une [(C₁₋₄)alcoxy-carbonyl]-4 pipérazine, et, si on souhaite obtenir les composés (I) dans lesquels R est H, on élimine le groupe R 20 alcoxy-carbonyl par hydrolyse acide.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé par le fait que le solvant utilisé est la méthylisobutylcétone.

25 4. Procédé selon la revendication 2 ou la revendication 3, caractérisé par le fait que la réaction est effectuée à une température de 20 à 120°C.

5. Procédé de préparation du composé (I) dans lequel A est le 30 radical méthoxy-7 naphtalényle et le groupe R est un atome d'hydrogène, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir la méthoxy-7 naphtalèneamine et la bis-(chloro-2 éthyl)amine sous forme de chlorhydrate.