

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 14 mai 1985.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 47 du 21 novembre 1986.

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

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

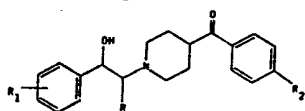
⑦2 Inventeur(s) : Bernard Gaudillière et Jean Rousseau.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Jacques Ludwig.

⑤4 Dérivés de (benzoyl-4 pipéridino)-2 phényl-1 alcanols, leur préparation et leur application en thérapeutique.

⑤7 Composé de formule générale I :



dans laquelle R représente H ou CH₃, R₁ représente soit H ou un substituant unique en position 2, 3 ou 4, tel qu'un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁₋₄, un groupe OCH₃, un groupe OH ou un groupe NHC(O)CH₃, soit l'ensemble des 3 substituants qui sont le groupe OCH₃ en 4 et deux groupes CH₃ en 3 et 5, et R₂ représente soit H ou un substituant unique en position 4 tel qu'un atome de fluor, un groupe CH₃ ou un groupe OCH₃, soit l'ensemble de 3 substituants qui sont trois groupes OCH₃ en 2, 4 et 6, ainsi que leurs sels d'addition à des acides.

Application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet des dérivés de (benzoyl-4 pipéridino)-2 phényl-1 alcanols, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 Les composés de l'invention répondent à la formule I donnée dans le schéma 1 ci-après, formule dans laquelle

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,
R₁ représente

- 10 - soit un atome d'hydrogène ou un substituant unique en position 2, 3 ou 4, tel qu'un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁₋₄, un groupe méthoxy, un groupe hydroxy, un groupe benzyloxy ou un groupe acétylamino,
- soit l'ensemble de 3 substituants qui sont le groupe méthoxy en 4 et deux groupes méthyles en 3 et 5, et
15 R₂ représente
- soit un atome d'hydrogène ou un substituant unique en position 4 tel qu'un atome de fluor, un groupe méthyle ou un groupe méthoxy,
20 - soit l'ensemble de 3 substituants qui sont trois groupes méthoxy en 2, 4 et 6.

Les composés de l'invention peuvent se présenter sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides.

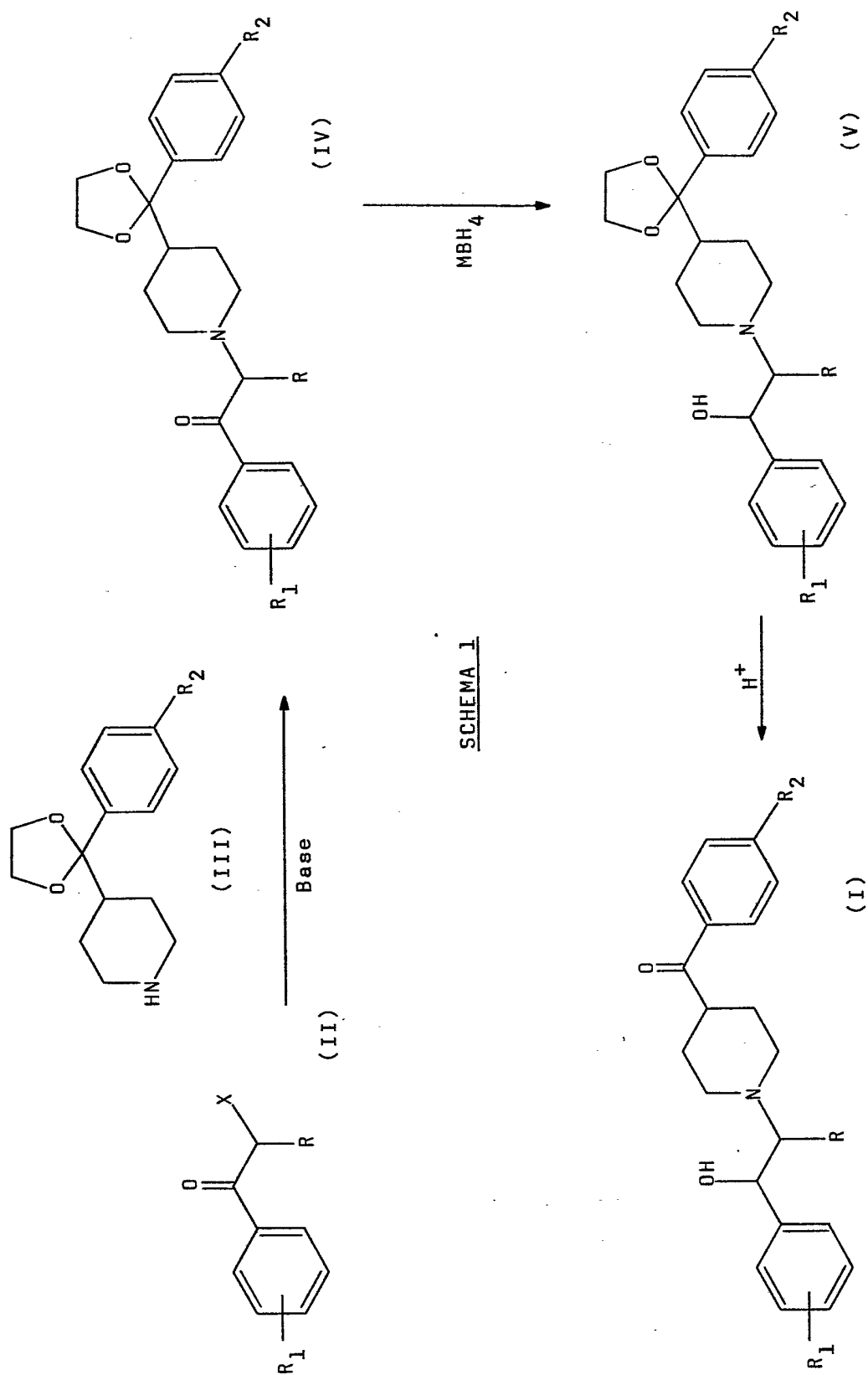
25

Lorsque R désigne l'hydrogène, les molécules de formule I comportent un seul atome de carbone asymétrique. Ils peuvent donc se présenter sous la forme d'isomères optiques purs ou de leurs mélanges.

- 30 Lorsque R désigne un groupe méthyle, les molécules de formule I comportent deux atomes de carbone asymétriques vici-
naux. Il y a donc deux formes diastéréoisomères, érythro et thréo, dont chacune comprend deux isomères optiques.

L'invention comprend chacune de ces formes pures, ainsi que
35 leurs mélanges.

Des composés de structure proche de celle des composés de l'invention sont déjà connus, grâce à la demande de brevet européen n° 0 109 317.



Conformément à l'invention, on peut préparer les composés (I) par un procédé illustré par le schéma 1.

On fait d'abord réagir une cétone halogénée de formule II, dans laquelle R et R₁ sont tels que définis ci-dessus et X représente un atome de chlore ou de brome, avec une dioxolannylpipéridine de formule III, dans laquelle R₂ est tel que défini ci-dessus. La réaction s'effectue de préférence dans un solvant, et en présence d'une base lorsque la dioxolannylpipéridine utilisée est sous forme de sel d'addition. L'aminocétone de formule IV ainsi obtenue est ensuite soumise à une réduction par exemple par un borohydrure de métal alcalin, pour donner un alcool de formule V.

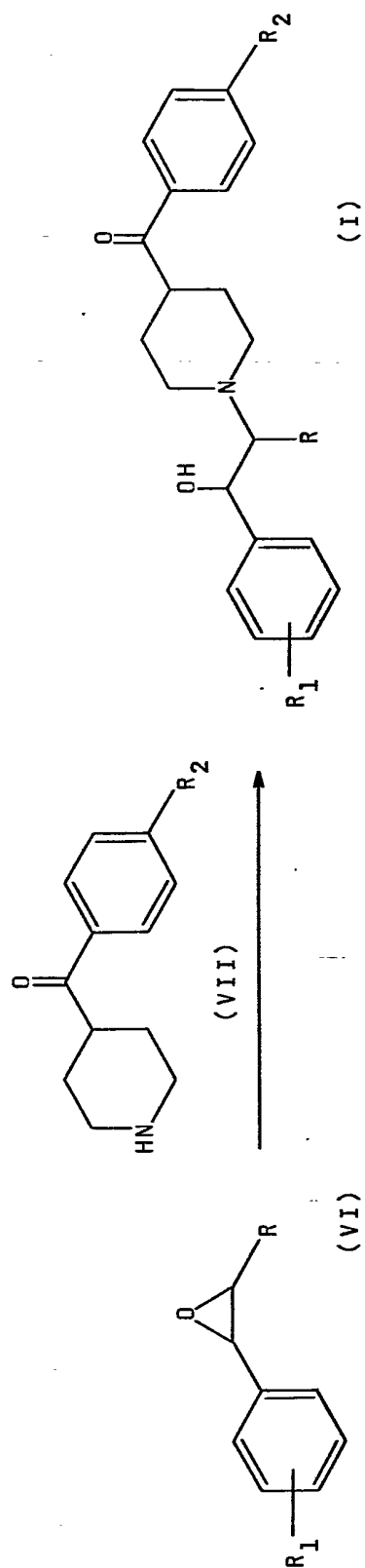
Lorsque R représente un groupe méthyle, et selon les conditions de la réaction, il est possible de préparer sélectivement les isomères érythro ou thréo. Ainsi, en présence d'acide acétique, on obtient un mélange riche en isomère érythro, tandis qu'en l'absence d'acide on obtient un mélange riche en isomère thréo. Ces mélanges peuvent ensuite être purifiés, par exemple par chromatographie.

Finalement on soumet le composé (V) ainsi obtenu à l'action d'un acide tel que l'acide chlorhydrique, ce qui donne directement le composé (I) sous forme de sel.

La cétone halogénée (II) de départ peut être obtenue par des procédés connus tels qu'ils sont décrits par exemple dans la demande de brevet européen n° 0 109 317.

La dioxolannylpipéridine de formule III peut être obtenue par acétalisation de la benzoyl-4 pipéridine correspondante, selon les méthodes analogues à celles décrites par exemple dans les demandes de brevets européens n° 0 013 612 et 0 070 053, ou dans le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.335.127 ou encore dans la demande de brevet allemand n° 2.645.125.

Les composés de l'invention peuvent aussi être préparés

SCHEMA 2

selon un autre procédé illustré par le schéma 2.

Le procédé consiste à additionner une benzoyl-4 pipéridine de formule VII sur un époxyde de formule VI. La réaction
5 s'effectue par chauffage des réactifs à la température de reflux d'un solvant tel que l'éthanol.

L'époxyde (VI) peut être obtenu de diverses manières, soit à partir du benzaldéhyde correspondant, par exemple par action
10 d'iodure de triméthylsulfonium et de la potasse, soit à partir de l' α -bromo-acétophénone correspondante, par action d'un borohydrure alcalin puis de potasse, soit encore à partir du styrène correspondant, par oxydation avec l'acide métachloroperbenzoïque.

15 Lorsque l'époxyde (VI) se trouve sous la forme d'un seul isomère optique, on peut effectuer une synthèse d'un composé final (I) optiquement actif.

20 Les benzoyl-4 pipéridines de formule VII peuvent être préparées par exemple par des méthodes telles que celles décrites par R.L. Duncan et coll., dans J. Med. Chem., 1970, 13,1-6, ou par P. Manoury dans la demande de certificat d'addition français n° 2 408 602.

25 Enfin, les composés dans la formule (I) desquels R_1 représente un groupe hydroxy peuvent être obtenus par débenzylation des composés (I) où R_1 représente un groupe benzyloxy.

30 Les exemples qui vont suivre illustrent de manière détaillée la préparation de quelques composés selon l'invention. Les microanalyses et les spectres IR et RMN de ces composés confirment leur structure chimique.

35

Exemple 1 [(Fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridino]-2 phényl-1
éthanol.

Dans un erlenmeyer de 250 ml on introduit 2,4 g (0,02 mole)
5 d'oxyde de styrène, 4,9 g (0,02 mole) de chlorhydrate de
(fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridine, 2,8 g de carbonate de potas-
sium et 50 ml d'éthanol, et on chauffe le mélange au reflux
pendant 3 h.

On chasse le solvant, on reprend le résidu avec de l'eau et
10 on l'extrait à l'éther.

Les phases organiques réunies, lavées, séchées et évaporées
livrent un produit cristallisé qu'on chromatographie sur
colonne de silice en éluant avec un mélange 96/4 de chloro-
forme/méthanol.

15 On reprend la base ainsi purifiée avec 92 ml d'alcool isopro-
pylique chlorhydrique 0,1 N, on évapore l'alcool et on
recristallise le résidu dans de l'alcool isopropylique.
Point de fusion du chlorhydrate : 218°C.

20 Exemple 2 [(Fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridino]-2 (chloro-4
phényl)-1 éthanol.

On dissout 3,85g (0,025 mole) d'oxyde de chloro-4' styrène
et 5,4 g (0,026 mole) de (fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridine
25 dans 100 ml d'éthanol anhydre, et on chauffe au reflux pen-
dant 4 h.

On chasse l'alcool sous vide et on obtient un résidu huileux
qui cristallise lorsqu'on le triture dans l'éther. On essore
les cristaux, on évapore l'éther sous vide, et on obtient une
30 deuxième fraction du produit par trituration du résidu
solide dans du méthanol.

On en prépare le chlorhydrate dans de l'alcool isopropylique
chlorhydrique 0,1 N, comme indiqué à l'exemple 1.
Point de fusion du chlorhydrate : 221-223°C.

35

Exemple 3 [(Fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridino]-2 (méthyl-3
phényl)-1 éthanol.

Dans un ballon de 250 ml on introduit 1,34 g (0,01 mole)

d'oxyde de méthyl-3' styrène, 2,43 g (0,01 mole) de chlorhydrate de (fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridine, 1,40 g de carbonate de potassium et 50 ml d'éthanol.

On chauffe au reflux pendant 3 h, on évapore l'alcool, on reprend le résidu par de l'eau et on l'extrait par de l'acétate d'éthyle. On réunit les phases organiques, on les lave, on les sèche et on chasse le solvant. L'huile résiduelle cristallise.

On la purifie par chromatographie et on en prépare le chlorhydrate comme indiqué dans l'exemple 1, la recristallisation finale étant toutefois effectuée dans un mélange propanol-2/éthanol.

Point de fusion du chlorhydrate : 226°C.

15 Exemple 4 [(Fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridino]-2 (méthoxy-4 phényl)-1 éthanol.

a) [[(fluoro-4 phényl)-2 dioxolanne-1,3-yl-2]-4 pipéridinyl-1]-2 (méthoxy-4 phényl)-1 éthanone.

20 On chauffe au reflux pendant 4 h un mélange de 4,4 g (0,02 mole) de bromo-2 (méthoxy-4 phényl)-1 éthanone, 5,75 g (0,02 mole) de chlorhydrate de (fluoro-4 phényl)-2 (pipéridinyl-4)-2 dioxolanne-1,3, 2,76 g de carbonate de potassium et 100 ml d'acétonitrile.

25 On chasse le solvant, on reprend le résidu avec de l'eau et de l'ammoniaque diluée et on l'extrait par de l'acétate d'éthyle.

On réunit les phases organiques, on les lave, on les sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie en éluant avec un mélange 99/1 de chloroforme/méthanol.

b) [[(fluoro-4 phényl)-2 dioxolanne-1,3-yl-2]-4 pipéridinyl-1]-2 (méthoxy-4 phényl)-1 éthanol.

On agite un mélange de 3 g (0,0075 mole) du composé précédemment obtenu, 1,21 g (0,0225 mole) de borohydrure de potassium et 100 ml de méthanol pendant 2 h à température ambiante.

On évapore le solvant, on reprend le résidu avec un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle, on sépare la phase organique,

on la lave, on la sèche et on l'évapore. On recristallise le résidu dans l'éthanol.

Point de fusion : 120°C.

- 5 c) [(fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridino]-2 (méthoxy-4 phényl)-1 éthanol.

On chauffe à 100°C, pendant 30 minutes au bain d'huile, un mélange de 1,5 g (0,0037 mole) du composé précédent et de 50 ml d'acide chlorhydrique 2N.

- 10 On laisse refroidir, on alcalinise le mélange par de l'ammoniaque diluée et on extrait la base par de l'acétate d'éthyle.

On lave, sèche et évapore le solvant, et on purifie le résidu par chromatographie en éluant avec un mélange 99/1 de chloroforme/méthanol.

- 15 Pour préparer le chlorhydrate on ajoute à la base une quantité stoechiométrique d'alcool isopropylique 0,1 N, soit 36,3 ml pour 1,3 g de base. Le sel cristallise par trituration. Après évaporation de l'alcool on le recristallise dans un mélange propanol-2/éthanol.

- 20 Point de fusion du chlorhydrate : 218°C.

Exemple 5 [(Fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridino]-2 (fluoro-4 phényl)-1 propanol-1, forme érythro.

- 25 a) [[(fluoro-4 phényl)-2 dioxolanne-1,3 yl-2]-4 pipéridinyl-1]-2 (fluoro-4 phényl)-1 propanone-1.

On opère dans les conditions de l'exemple 4a) en partant de 9,24 g (0,04 mole) de bromo-2 (fluoro-4 phényl)-1 propanone-1, 10,05 g (0,04 mole) de (fluoro-4 phényl)-2 (pipéridinyl-4)-2 dioxolanne-1,3, et 5,56 g de carbonate de potassium dans 150 ml d'acétonitrile.

- 30 b) [[(fluoro-4 phényl)-2 dioxolanne-1,3 yl-2]-4 pipéridinyl-1]-2 (fluoro-4 phényl)-1 propanol-1.

On dissout 10 g du composé précédent dans un mélange de

- 35 150 ml de méthanol et 75 ml d'acide acétique, et on ajoute 6,7 g de borohydrure de potassium par petites portions. On agite le mélange pendant 2 h, et on le laisse reposer une nuit.

On évapore le solvant, on reprend l'huile résiduelle par de

la glace et de l'ammoniaque diluée, et on l'extrait par du chlorure de méthylène. Après lavage, séchage et évaporation de la phase organique il reste un produit cristallin.

c) [(fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridino]-2 (fluoro-4 phényl)-1 propanol-1, forme érythro.

On chauffe à 100°C, pendant 4 h au bain d'huile, une suspension de 9 g du composé précédent dans 300 ml d'acide chlorhydrique normal. Le chlorhydrate précipite. On l'essore, on le rince avec de l'eau puis de l'éther, on le sèche et on le recristallise dans l'éthanol.

Point de fusion du chlorhydrate : 250-252°C.

Exemple 6 [(Fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridino]-2 (fluoro-4 phényl)-1 propanol-1, forme thréo.

15

a) [[(fluoro-4 phényl)-2 dioxolanne-1,3 yl-2]-4 pipéridinyl-1]-2 (fluoro-4 phényl)-1 propanol-1.

On dissout 10 g de la cétone obtenue selon l'exemple 5a dans 200 ml de méthanol, on ajoute 6,72 g de borohydrure de potassium et on agite le tout pendant 3 h à température ambiante. On laisse reposer une nuit, on évapore le solvant, on alcalinise le résidu et on l'extrait par de l'acétate d'éthyle.

Après lavage, séchage et évaporation de la phase organique on recueille un mélange où la forme thréo est majoritaire. On obtient la forme thréo pure par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange 98/2 de chlorure de méthylène/méthanol.

b) [(fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridino]-2 (fluoro-2 phényl)-1 propanol-1, forme thréo.

On procède comme à l'exemple 7 c.

Point de fusion du chlorhydrate : 245-247°C.

Exemple 7 [(Fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridino]-2 (hydroxy-4 phényl)-1 propanol-1, forme érythro.

35

a) [[(fluoro-4 phényl)-2 dioxolanne-1,3 yl-2]-4 pipéridinyl-1]-2 propanone-1.

On chauffe au reflux pendant 4 h un mélange de 10,99 g (0,04 mole) de chloro-2 (benzyloxy-4 phényl)-1 propanone-1,

10,05 g (0,04 mole) de (fluoro-4 phényl)-2 (pipéridinyl-4)-2 dioxolanne-1,3, 5,52 g de carbonate de potassium et 150 ml d'acétonitrile.

En opérant comme indiqué à l'exemple 4a on isole une huile

5 qu'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

b) $\left[\left[(\text{fluoro-4 phényl})-2 \text{ dioxolanne-1,3 yl-2} \right] -4 \text{ pipéridinyl-1} \right] -2 \text{ propanol-1}$.

On dissout 16 g de l'huile précédemment obtenue dans un mélange de 150 ml de méthanol et 50 ml d'acide acétique. On
10 refroidit la solution dans un bain de glace et on ajoute par petites portions 16 g de borohydrure de potassium.

On agite le mélange pendant 2 h, puis on évapore le solvant, on reprend le résidu cristallisé par de l'eau glacée, on ajoute de l'ammoniaque 3 N jusqu'à pH=8, puis 250 ml d'acé-
15 tate d'éthyle.

On agite 30 minutes, on essore le précipité formé, on le lave avec du pentane et on le sèche.

Point de fusion : 144-146°C

c) $\left[(\text{fluoro-4 benzoyl})-4 \text{ pipéridino} \right] -2 (\text{benzyloxy-4 phényl}) -1 \text{ propanol-1}$, forme érythro.
20

On met en suspension 2,5 g du composé précédent dans 100 ml d'acide chlorhydrique 1 N et on chauffe à 100°C pendant 6 h. On filtre le chlorhydrate qui a précipité, on le rince à l'eau et on le recristallise dans un mélange éthanol/ méthanol.
25 Point de fusion : 242-244°C.

d) $\left[(\text{fluoro-4 benzoyl})-4 \text{ pipéridino} \right] -2 (\text{hydroxy-4 phényl}) -1 \text{ propanol-1}$.

On chauffe au reflux pendant 8 h un mélange de 5 g du composé précédent, 1 g de charbon palladié, 10 ml d'acide formique et 200 ml d'alcool isopropylique.
30

On sépare le catalyseur par filtration, on le rince avec du méthanol et on évapore le filtrat.

On reprend le résidu sec avec de l'eau glacée, on ajoute de l'ammoniaque 3 N jusqu'à pH=8 et on extrait par du chloro-
35 forme.

Après décantation, lavage et séchage, on évapore la phase organique, ce qui donne un résidu blanc cristallisé.

A 4 g de la base ainsi obtenue on ajoute 103 ml de propanol-2 chlorhydrique 0,1 N, on agite, on évapore l'alcool et

11

on recristallise le chlorhydrate dans l'éthanol.

Point de fusion 212-214°C

Le tableau ci-après rassemble les structures et propriétés
5 physiques de quelques composés selon l'invention.

10

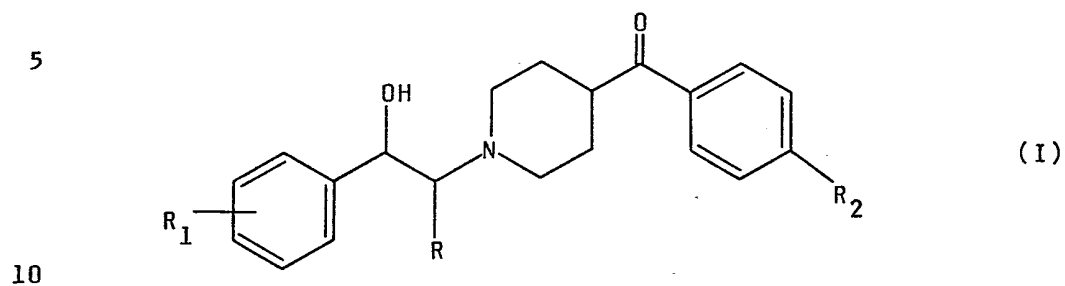
15

20

25

30

35

12
TABLEAU

Composé	R	R ₁	R ₂	Isomère	Sel(1)	F(°C)
1 (Ex.1)	H	H	F	(+) (-)	10	218
2	H	4-Cl	H	(+)	10	211-213
3 (Ex.2)	H	4-Cl	F	(+)	10	221-223
4	H	4-Cl	OCH ₃	(+) (-)	10	210-212
5	H	4-Cl	TM(2)	(+) (-)	10	201-202
6	H	3-Cl	F	(+) (-)	10	179-181
7	H	2-Cl	F	(+) (-)	10	212-214
8	H	4-F	H	(+) (-)	10	188
9	H	4-F	F	(+) (-)	10	197-198
10	H	3-F	F	(+) (-)	10	178-180

35

(1) Sel : 10 = chlorhydrate
14 = maléate

(2) TM : triméthoxy-2,4,6

TABLEAU (suite)

	Composé	R	R ₁	R ₂	Isomère	Sel(1)	F(°C)
5	11	H	4-CH ₃	H	(+)	10	225-226
	12	H	4-CH ₃	F	(+)	10	240-242
10	13	H	4-CH ₃	CH ₃	(+)	10	259-260
	14	H	4-CH ₃	OCH ₃	(+)	10	228-229
15	15 (Ex.3)	H	3-CH ₃	F	(+)	10	226
	16	H	2-CH ₃	F	(+)	10	206
	17	H	4-C ₂ H ₅	F	(+)	10	242-244
20	18	H	3-C ₂ H ₅	F	(+)	10	195
	19 (Ex.4)	H	4-OCH ₃	F	(+)	10	218
25	20	H	4-NHCOCH ₃	F	(+)	10	210
	21	CH ₃	H	F	(+) érythro	10	256-258
	22	CH ₃	H	F	(+) thréo	10	216-218
30	23	CH ₃	2-Cl	H	(+) érythro	14	192
	24	CH ₃	2-Cl	F	(+) érythro	14	198
35	25 (Ex.5)	CH ₃	4-F	F	(+) érythro	10	250-252

(1) Sel : 10 = chlorhydrate

14 = maléate

TABLEAU (suite)

Composé	R	R ₁	R ₂	Isomère	Sel(1)	F(°C)
26 (Ex.6)	CH ₃	4-F	F	(+) ₋ thréo	10	245-247
27	CH ₃	4-CH ₃	F	(+) ₋ érythro	10	265
28	CH ₃	4-C ₂ H ₅	F	(+) ₋ thréo	10	238-240
29 (Ex.7c)	CH ₃	4-OCH ₂ C ₆ H ₅	F	(+) ₋ érythro	10	242-244
30 (Ex.7d)	CH ₃	4-OH	F	(+) ₋ érythro	10	212-214
31	CH ₃	MDM(3)	CH ₃	(+) ₋ érythro	10	261-262
32	CH ₃	MDM(3)	F	(+) ₋ érythro	10	262-263

20

(1) Sel : 10 = chlorhydrate

14 = maléate

(3) MDM : méthoxy-4 diméthyl-3,5.

25

30

35

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques.

5 Leur toxicité a été déterminée chez des souris de souche CD1 par une méthode graphique. Les doses létales 50 (DL_{50}) sont pour la plupart supérieures à 100 mg/kg par voie intrapéritonéale.

10 Les composés de l'invention ont été soumis au test de l'ischémie cérébrale complète. L'ischémie est due à un arrêt cardiaque induit par une injection intraveineuse rapide de chlorure de magnésium.

15 Dans ce test on mesure le "temps de survie", c'est à dire l'intervalle entre le moment de l'injection de chlorure de magnésium et le dernier mouvement respiratoire observable de chaque souris.

Ce dernier mouvement est considéré comme l'indice ultime d'une fonction du système nerveux central.

20 L'arrêt respiratoire apparaît approximativement 19 secondes après l'injection de chlorure de magnésium.

Des souris mâles (Charles River CD1) sont étudiées par groupes de 10.

25 Les souris sont nourries et abreuvées ad libitum avant les essais. Le temps de survie est mesuré 10 minutes après l'administration intrapéritonéale des composés de l'invention.

30 Les résultats sont donnés sous la forme de la différence entre le temps de survie mesuré dans un groupe de 10 souris ayant reçu le composé et le temps de survie mesuré dans un groupe de 10 souris ayant reçu le liquide véhicule.

Les rapports entre les modifications dans le temps de survie et la dose du composé sont enregistrés graphiquement selon une courbe semilogarithmique.

35 Cette courbe permet le calcul de la dose effective 3 secondes ($DE_{3''}$), c'est à dire la dose (en mg/kg) qui produit une augmentation de 3 secondes du temps de survie par rapport au groupe témoin de 10 souris non traitées.

Une augmentation de 3 secondes dans le temps de survie est à la fois significative statistiquement et reproductible.

Les DE_{50} des composés de l'invention vont de 0,5 à 10 mg/kg par voie i.p.

- 5 Les composés de l'invention également ont fait l'objet d'un essai de déplacement de la liaison (binding) du spiropéridol sur les récepteurs sérotoninergiques ($5-HT_2$) du cortex cérébral du rat.

- Pour cet essai on prélève les cerveaux de rats, on en dis-
10 sèque le cortex et on l'homogénéise à 0°C dans 50 volumes 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
15 mélange homogène à 40000xg pendant 10 minutes puis, à deux reprises, on récupère le culot, on le lave en le mettant en suspension dans le même mélange tampon, on l'homogénéise à nouveau et on le centrifuge. Pour terminer on dilue le culot final dans le même mélange tampon à raison de 10 mg de tissu humide pour 1 ml de tampon.
- 20 On soumet alors le tissu à une incubation préalable de 5 minutes à 37°C en présence de 0,1 % d'acide ascorbique et 10 micromoles/l de pargyline, puis à une incubation de 20 minutes à 37°C en présence de ^3H -spiropéridol (activité spécifique : 25,6 Ci/millimole) à la concentration de 0,3 nano-
25 mole/l et de composé à étudier à des concentrations allant de 0,0001 à 100 micromoles/l.

- 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
30 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). 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 dépla-
35 çante. On détermine graphiquement la concentration IC_{50} , 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 IC_{50} des composés de l'invention se situent pour la plupart entre 0,01 et 1 micromole/l.

Enfin les composés de l'invention ont été soumis à un essai de déplacement de la liaison de la prazosine (agent antihypertenseur) sur les récepteurs α_1 du cortex cérébral du rat.

On homogénéise des cortex de rats dans 30 volumes d'un tampon Tris/HCl (50 millimoles/l, pH = 7,5) pendant 30 secondes, puis on effectue une centrifugation à 45000xg pendant 10 minutes. On remet le culot en suspension dans le tampon, et on l'homogénéise et le centrifuge une deuxième fois dans les mêmes conditions.

Finalement on met les membranes en suspension dans 100 volumes du même tampon pour obtenir une concentration finale de 10 mg de tissu humide par ml (soit 0,55 mg de protéine par ml).

On fait ensuite incuber, pendant 30 minutes à 25°C, des quantités de 1 ml de suspension en présence de 0,5 nanomole/l de ^3H -prazosine (activité spécifique : 25,4 Ci/millimole) et de composés à étudier à des concentrations de 0,0001 à 100 micromoles/l.

Après incubation on dilue 0,45 ml de chaque mélange dans 3 ml de tampon, on filtre rapidement et on lave deux fois le résidu avec 5 ml de tampon froid. On sèche les filtres et on mesure la radioactivité par spectrométrie de scintillation. On établit pour chaque composé la courbe du pourcentage d'inhibition de la liaison de ^3H -prazosine en fonction de la concentration en drogue déplaçante, et on détermine graphiquement la concentration IC_{50} , concentration qui inhibe 50 % de la liaison spécifique.

La liaison spécifique est définie comme étant la liaison déplacée en présence de 10 micromoles/l de phentolamine.

Les concentrations IC_{50} des composés de l'invention se situent entre 0,01 et 10 micromoles/l.

L'étude pharmacologique des composés de l'invention montre qu'ils possèdent une activité antianoxique et qu'ils peuvent

être utilisés en thérapeutique pour le traitement des troubles de la vigilance, en particulier pour lutter contre les troubles du comportement imputables à des dommages vasculaires cérébraux et à la sclérose cérébrale en gériatrie, ainsi que pour le traitement des encéphalopathies métaboliques et de la migraine, le traitement des troubles vasculaires cardiaques et périphériques, et pour le traitement des états dépressifs.

10 L'invention comprend par conséquent, toutes compositions pharmaceutiques renfermant les composés et/ou leurs sels comme principes actifs, en association avec tous excipients appropriés à leur administration, en particulier par voie orale ou parentérale.

15 Les voies d'administration peuvent être les voies orale et parentérale.

La posologie quotidienne peut aller de 1 à 100 mg par voie parentérale et de 5 à 500 mg par voie orale.

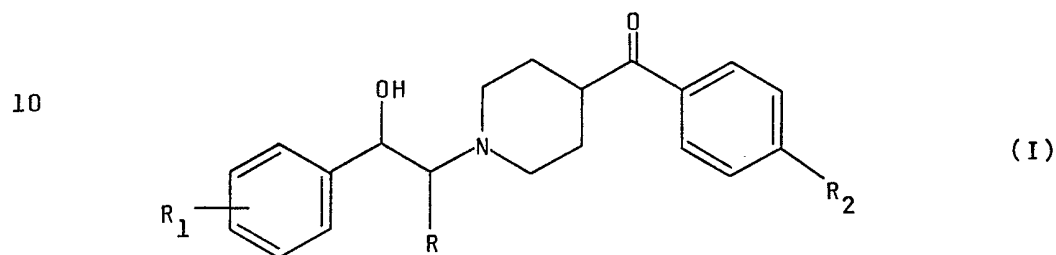
25

30

35

REVENDICATIONS

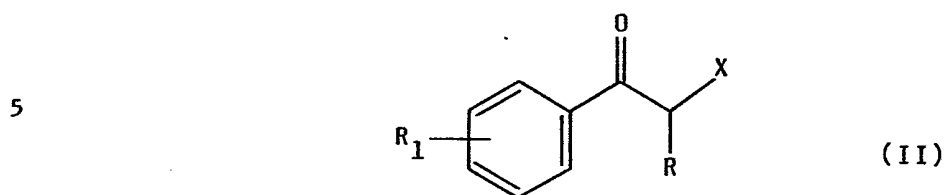
1. Composés, sous forme d'isomères optiques purs ou de leurs
mélanges, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule
générale I



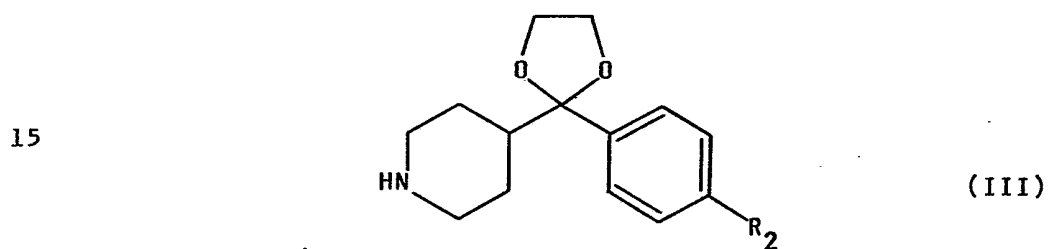
- 15 dans laquelle
R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,
R₁ représente
- soit un atome d'hydrogène ou un substituant unique en
20 position 2, 3 ou 4, tel qu'un atome d'halogène, un groupe
alkyle en C₁₋₄, un groupe méthoxy, un groupe hydroxy, un
groupe benzyloxy ou un groupe acétylamino,
- soit l'ensemble de 3 substituants qui sont le groupe
méthoxy en 4 et deux groupes méthyles en 3 et 5, et
25 R₂ représente
- soit un atome d'hydrogène ou un substituant unique en
position 4 tel qu'un atome de fluor, un groupe méthyle ou un
groupe méthoxy,
- soit l'ensemble de 3 substituants qui sont trois groupes
30 méthoxy en 2, 4 et 6,
ainsi que leurs sels d'addition à des acides acceptables en
pharmacologie.
2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que
35 R₁ représente un atome d'halogène ou un groupe alkyle, et R₂
représente un atome de fluor.

3. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une cétone

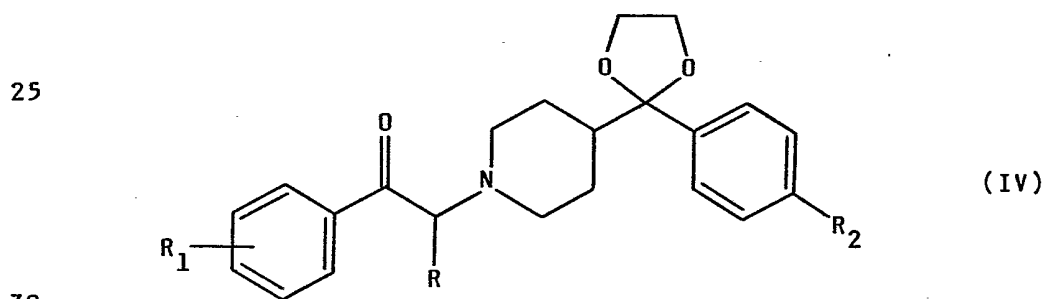
halogénée de formule II



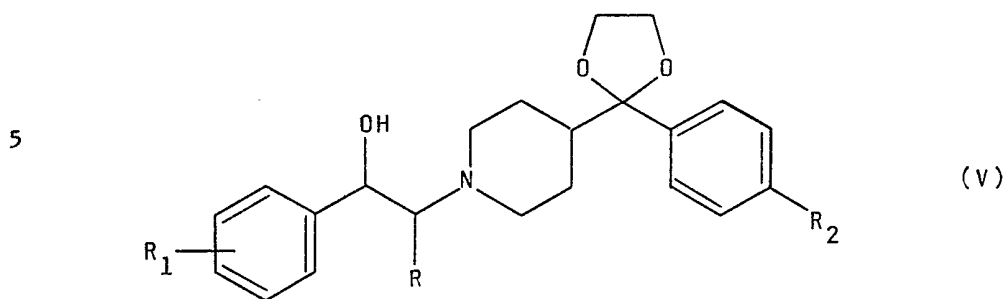
10 dans laquelle R et R₁ sont tels que définis dans la revendication 1 et X représente un atome de chlore ou de brome, avec une dioxolannylpipéridine de formule III



20 dans laquelle R₂ est tel que défini dans la revendication 1, puis on soumet le composé obtenu, de formule IV,



à une réduction pour obtenir un composé de formule V



10 que l'on soumet finalement à l'action d'un acide.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on fait réagir la cétone halogénée (III) avec la dioxolannyl-pipéridine (IV) sous forme de sel, dans un solvant et en
15 présence d'une base.

5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on réduit le composé (IV) au moyen d'un borohydrure de métal alcalin.

20

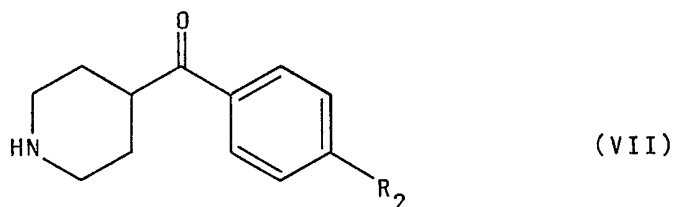
6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'on opère en présence d'acide acétique.

7. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'on opère en l'absence d'acide.

25

8. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on additionne une benzoyl-4-pipéridine de formule VII

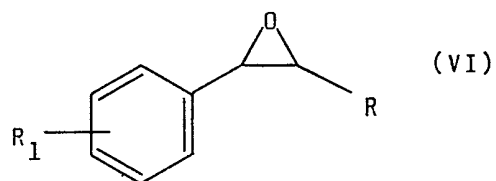
30



35

dans laquelle R_2 est tel que défini dans la revendication 1, sur un époxyde de formule VI

22



dans laquelle R et R₁ sont tels que définis dans la revendication 1.

10 9. Médicament, caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé selon l'une des revendications 1 et 2.

10. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une des revendications 1 et 2,
15 en association avec un excipient approprié.

20

25

30

35