

Brevet N°

86503

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

du 7 juillet 1986

Titre délivré: - 4 FEV. 1987



Monsieur le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes  
Service de la Propriété Intellectuelle  
LUXEMBOURG

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite: BRISTOL-MYERS COMPANY, 345 Park Avenue, (1)  
NEW YORK, N.Y. 10154, Etats-Unis d'Amérique, représentée par  
Monsieur Jacques de Muysen, agissant en qualité de mandataire(2)

dépose(nt) ce sept juillet 1986 quatre-vingt six (3)  
à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :  
"Dérivés diazinylpipéridiniques d'amides et imides cycliques (4)  
à usage psychogériatrique."

2. la délégation de pouvoir, datée de \_\_\_\_\_ le \_\_\_\_\_  
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;  
4. // planches de dessin, en deux exemplaires;  
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,  
le 7 juillet 1986

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) : (5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (6) brevet déposé(s) aux Etats-Unis d'Amérique (7)  
le 8 juillet 1985 (No. 753.006) (8)

30.05.86 (No. 868.468)  
au nom de s inventeurs (9)

élit (élitent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg (10)  
35, boulevard Royal

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 6 mois. (11)  
Le mandataire

### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

7 juillet 1986

à 15 heures



Pr. le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes,  
p. d.

A 62007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant-originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

Brevet N°

86503

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

du 7 juillet 1986

Titre délivré :



Monsieur le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes  
Service de la Propriété Intellectuelle  
LUXEMBOURG

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite: BRISTOL-MYERS COMPANY, 345 Park Avenue, (1)  
NEW YORK, N.Y.10154, Etats-Unis d'Amérique, représentée par  
Monsieur Jacques de Muysen, agissant en qualité de mandataire (2)

dépose(nt) ce sept juillet 1986 quatre-vingt six (3)  
à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :  
"Dérivés diazinylpipéridiniques d'amides et imides cycliques (4)  
à usage psychogériatrique."

2. la délégation de pouvoir, datée de \_\_\_\_\_ le \_\_\_\_\_

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. // planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 7 juillet 1986

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

(5)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de  
(6) brevet déposée(s) aux (7) aux Etats-Unis d'Amérique  
le 8 juillet 1985 (No. 753.006) (8)

au nom de s inventeurs (9)

elit(domicile) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35, boulevard Royal (10)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les  
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 6 mois. (11)

Le mandataire

### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des  
Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

7 juillet 1986

à 15 heures



Pr. le Ministre  
de l'Économie et des Classes Moyennes,  
p. d.

A 63007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt  
en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7)  
pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

**REVENDICATION DE LA PRIORITE**

---

de la demande de brevet / ~~du mode de réalisation~~

---

~~EX~~ Aux Etats-Unis d'Amérique

---

Du 8 juillet 1985 (No. 753.006)

---

---

**Mémoire Descriptif**

déposé à l'appui d'une demande de

**BREVET D'INVENTION**

au

**Luxembourg**

au nom de : BRISTOL-MYERS COMPANY

NEW YORK, N.Y.10154 (Etats-Unis d'Amérique)

pour : "Dérivés diazinylpipéridiniques d'amides et imides cycliques  
à usage psychogériatrique."

Dérivés diazinylpipéridiniques d'amides et imides  
cycliques à usage psychogériatrique

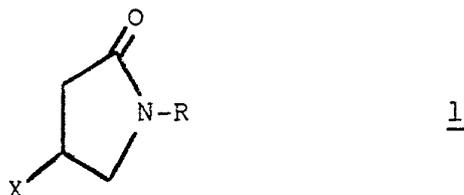
---

Etat connu de la question

La présente invention concerne de façon générale des composés carbonés hétérocycliques ayant des propriétés pharmacologiques et biologiques, de même que leur préparation et leur utilisation. En particulier, l'invention concerne des dérivés de pipéridine di-

substitués dont l'un des substituants est un amide ou imide cyclique uni par un pont méthylénique à l'un des atomes de carbone du cycle de pipéridine et dont l'autre substituant est un système cyclique diazinylique uni à l'atome d'azote de la pipéridine. Les composés de la présente invention se prêtent au traitement de différentes démences séniles.

Les aspects cliniques de diverses démences séniles, de même que les inconvénients qu'elles suscitent chez le vieillard qui en est atteint, sont bien connus du spécialiste. Des médicaments divers sont actuellement à l'étude pour le traitement de cette affection de l'âge avancé. Parmi ces médicaments, il existe une classe d'agents dits nootropiques ou plus couramment soutiens de la lucidité dont d'aucun sont actuellement soumis à l'évaluation clinique sur des patients chez lesquels a été diagnostiquée la maladie d'Alzheimer qui est un trouble grave et relativement fréquent du système nerveux central dans l'âge avancé. Du point de vue chimique, les médicaments soumis à l'étude clinique sont des dérivés de 2-pyrrolidinone N-substitués de formule 1.



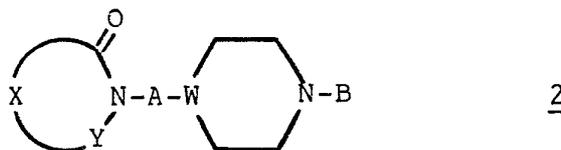
- a: X = H; R = -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> (piracétam)  
 b: X = OH; R = -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> (oxiracétam)  
 c: X = H; R = -CH<sub>2</sub>CONH[CH<sub>2</sub>]<sub>2</sub>N[CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>  
 (pramiracétam)

- d: X = H; R = -CO--OCH<sub>3</sub> (aniracétam)

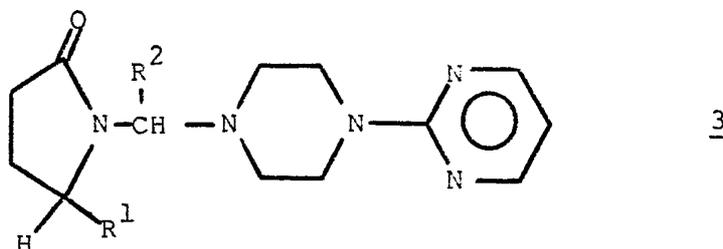
Butler et al., J. Med. Chem., 27, pages 684-691 (1984) est une référence représentative décrivant l'épreuve et

les propriétés d'un terme de cette série 1. Les résultats cliniques préliminaires que donnent les agents de cette classe, par exemple des formules la-d, montrent que ces médicaments ont certains effets favorables pour le traitement des démences séniles.

Des composés apparentés sont ceux de formule de structure générale 2 ci-après



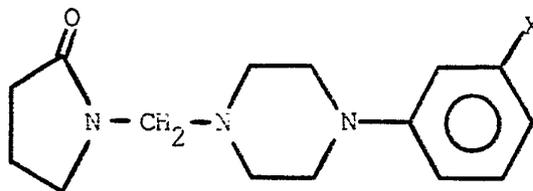
où X représente un radical C<sub>2-4</sub>alcoylène ou un cycle 1,2-benzo; Y représente un radical carbonyle ou méthylène; A représente un pont tel qu'alcoylène, alcanoylé, alcoylèneamidoalcoylène ou analogue; W représente un atome d'azote ou radical CH et B représente un système cyclique aryle ou pyrimidinyle. Les composés les plus étroitement apparentés font l'objet de la demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique de la Demanderesse n° 799.670 du 11 novembre 1985. Celle-ci concerne une série de composés de formule 2 où W représente un atome d'azote. Les composés les plus apparentés décrits dans cette demande de brevet sont de formule 3.



où R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur et R<sup>2</sup> peut représenter aussi un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur. Comme on peut l'observer, ces composés déjà connus ont une structure chimique discernable de celle des composés de la présente invention,

du fait que ces composés déjà connus sont des dérivés de la pipérazine (W = N dans la formule 2) alors que les composés de l'invention sont des dérivés de la pipéridine (W = CH dans la formule 2).

D'autres composés voisins de ceux de formule 3 sont décrits par Malawska et al. dans "Synthesis and Pharmacological Properties of Some 2-Pyrrolidinone Mannich Bases" dans Polish Journal of Pharmacology, 1982, 34, 373-382. Ces auteurs décrivent une série de composés dont une sous-classe comprend ceux de formule 4



où X représente un atome d'hydrogène ou de chlore, qui sont notés comme ayant des propriétés analgésiques et un effet anti-inflammatoire faible.

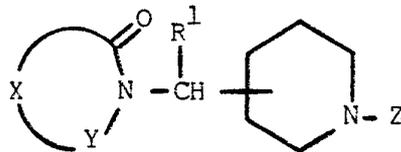
Un grand nombre de composés psychotropes dont la structure correspond à la formule 2 où Y représente un radical carbonyle, W représente un atome d'azote et A représente un radical C<sub>2-4</sub> alcoylène ont été décrits par Wu, Temple, New et leurs collaborateurs, parmi d'autres auteurs. Ces composés comprennent des imides cycliques, par exemple des succinimides, glutarimides, phtalimides, etc. La liaison la plus courte définie par A dans ces composés est un pont éthylène du fait que les composés dans lesquels A représente un pont méthylène sont trop instables, surtout en milieu acide, pour une application pratique. On peut trouver une description plus détaillée de ces composés dans Wu, et al., brevet EUA 3.717.634 du 20 février 1973; Temple, brevet EUA 4.423.049 du 27 décembre 1983; outre New et Yevich,

brevet EUA 4.524.206 du 18 juin 1985.

Des différences de structure encore plus importantes avec les composés de la présente invention ressortent de la bibliographie donnée dans la demande de brevet précitée de la Demanderesse. En résumé, les diazinylpipéridines de la présente invention sont des agents nootropes nouveaux qui ne sont anticipés ni rendus évidents par aucune description antérieure.

#### Aperçu de l'invention

L'invention a pour objet une série de composés de formule I

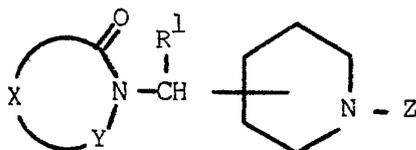


où X représente une chaîne éthylène ou un radical 1,2-benzo; Y représente un radical carbonyle ou méthylène; R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur et Z représente un cycle diazinylique R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>-disubstitué choisi parmi les pyridazines, les pyrimidines et les pyrazines. R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont choisis indépendamment parmi les atomes d'hydrogène et radicaux alcoyle inférieurs, alcoxy inférieurs, alcoylthio inférieurs, cyano, trifluorométhyle et halogéno. Les composés de cette série peuvent être incorporés à des compositions pharmaceutiques pour le traitement de patients atteints de démences séniles. Un certain nombre de composés représentatifs de cette classe ont été soumis à des épreuves qui ont révélé qu'ils préviennent l'amnésie induite par le choc électroconvulsif chez le rat.

#### Description détaillée de l'invention

Sous son aspect le plus général, l'invention

a pour objet des dérivés 1-(4-diazinyl)pipéridiniques d'amides et imides cycliques N-méthyléniques qui manifestent des propriétés psychogériatriques et répondent à la formule I.



I

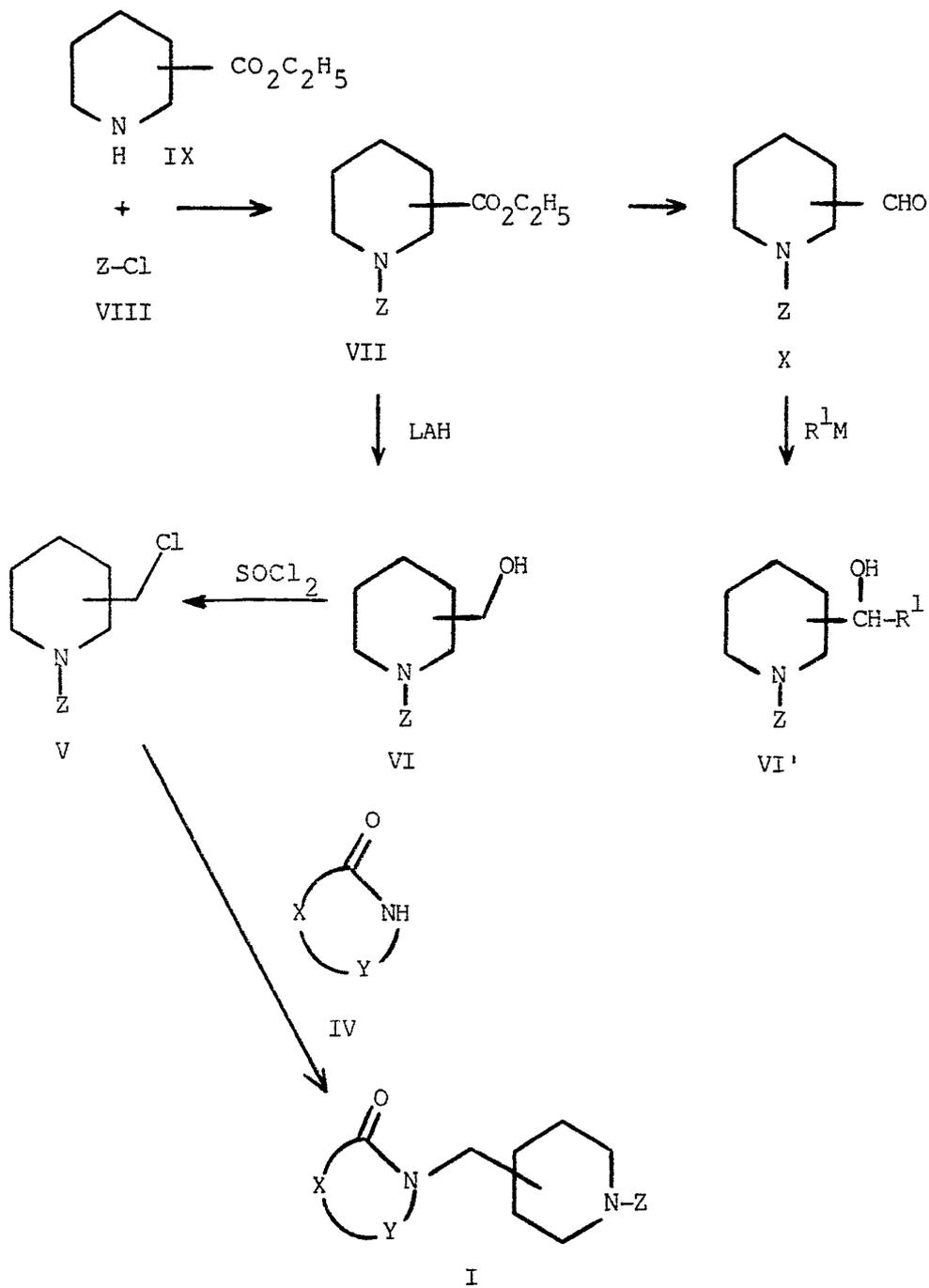
Dans la formule I, X représente une chaîne alcoylène en  $C_2$  (éthylène) ou un cycle 1,2-benzo unissant Y et le radical carbonyle pour former, par exemple lorsque Y représente aussi un radical carbonyle, une entité phthalimide. Y représente un radical carbonyle (mais uniquement lorsque X représente un cycle 1,2-benzo) ou un radical  $CH_2$ . Dans la formule I,  $R^1$  peut représenter un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur (en  $C_{1-4}$ ) et Z représente un cycle diazinylique  $R^2, R^3$ -disubstitué choisi parmi les pyridazines, les pyrimidines et les pyrazines,  $R^2$  et  $R^3$  étant choisis indépendamment parmi les atomes d'hydrogène et radicaux alcoyle inférieurs, perfluoroalcoyle inférieurs (comme trifluorométhyle ou pentafluoroéthyle), alcoxy inférieurs, alcoylthio inférieurs, cyano et halogéno. Par radical alcoyle inférieur, on entend un radical de 1 à 4 atomes de carbone. Par halogène ou halogéno, on entend F, Cl, Br ou I. Dans les composés préférés, X représente un radical éthylène, Y représente un radical méthylène,  $R^1$  représente un atome d'hydrogène et  $R^2$  et  $R^3$  sont choisis parmi des atomes d'hydrogène et radicaux trifluorométhyle et halogéno, l'halogène préféré étant le chlore.

Il convient d'observer que l'invention a aussi pour objet les différents stéréoisomères, par exemple les isomères optiques comprenant les énantiomères dis-

tincts, les mélanges d'énantiomères, les diastéréoisomères et les mélanges de diastéréoisomères, qui peuvent exister en conséquence d'une asymétrie de structure due à la présence d'un ou deux atomes de carbone asymétriques que peuvent comprendre certains composés de l'invention. La séparation des divers isomères est effectuée suivant les différents procédés bien connus du spécialiste dans ce domaine. Pour une application en médecine, les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, qui sont les sels dont l'anion ne contribue pas notablement à la toxicité ou à l'activité pharmacologique du cation organique, peuvent être préférés dans certains cas. Les sels d'addition d'acides sont obtenus par réaction d'une base organique de formule I avec un acide organique ou inorganique, de préférence par mise en contact en solution, ou bien par l'un ou l'autre des procédés habituels décrits dans la littérature spécialisée. Des exemples d'acides organiques utiles sont les acides carboxyliques comme l'acide maléique, l'acide acétique, l'acide tartrique, l'acide propionique, l'acide fumarique, l'acide iséthionique, l'acide succinique, l'acide pamoïque, l'acide cyclamique, l'acide pivalique et des acides analogues, et des acides inorganiques utiles sont les acides halogénhydriques comme HCl, HBr ou HI, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique et des acides analogues. De plus, l'invention a aussi pour objet tout composé de formule I existant sous la forme d'un solvate tel qu'un hydrate.

Les composés conformes à l'invention peuvent être préparés avantageusement suivant un procédé général illustré au schéma 1.

SCHEMA 1  
Procédé général de synthèse



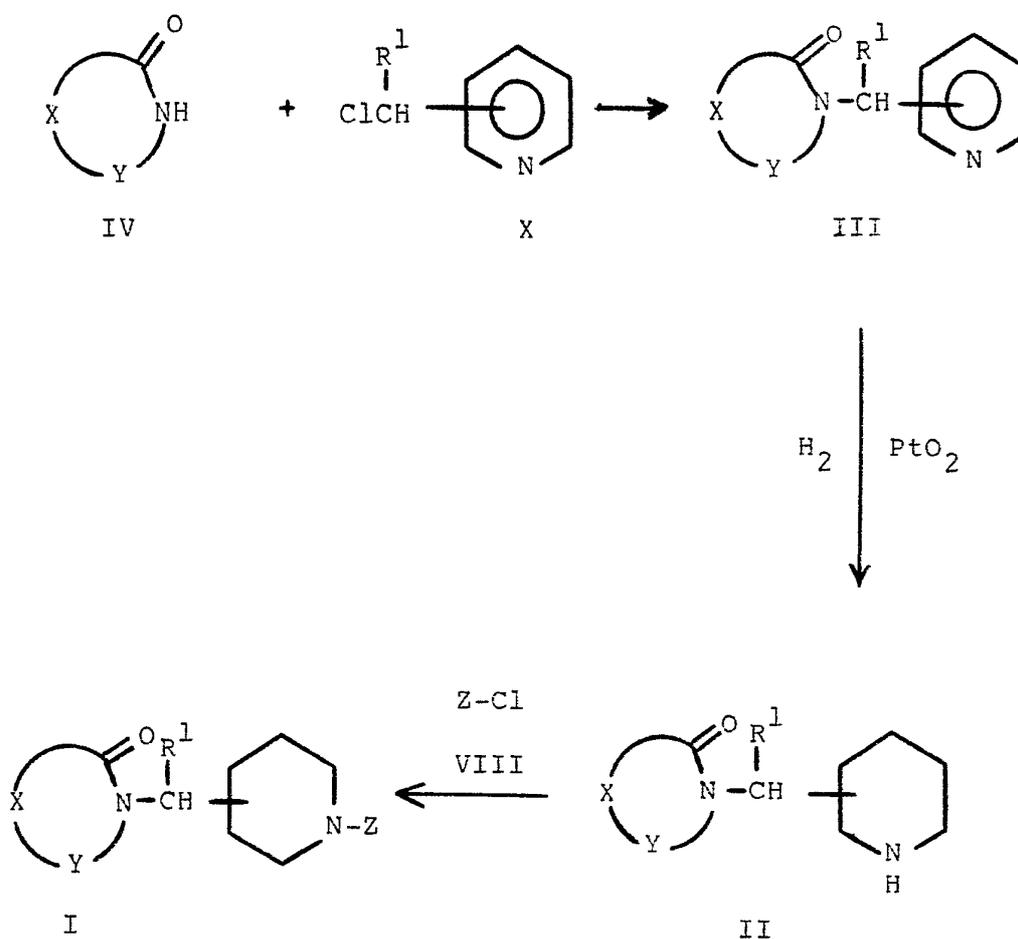
Dans le schéma 1, les symboles X, Y et Z sont tels que définis précédemment. Fondamentalement, un ester pipéridine-carboxylique (IX) est condensé avec un halogénure de diazine (VIII). Un radical ester éthylique et un radical chlorure sont représentés pour les composés IX et VIII, respectivement, au schéma 1, mais d'autres radicaux équivalents, par exemple un autre carboxylate d'alcoyle et/ou un autre halogénure, peuvent être utilisés. Ces variantes sont évidentes pour le spécialiste en synthèse organique. Typiquement, la réaction de IX et VIII est exécutée dans un solvant de réaction tel que l'acétonitrile en présence d'une base telle que le carbonate de potassium et donne le produit (VII). Le produit VII peut être réduit par l'hydrure de lithium-aluminium dans un solvant approprié tel que le tétrahydrofurane pour donner l'intermédiaire de réaction VI ( $R^1=H$ ) ou bien, en variante, le produit VII peut être converti en l'aldéhyde X suivant les procédés habituels pour la transformation d'un ester en un aldéhyde et celui-ci peut être mis à réagir ensuite avec un réactant organométallique  $R^1M$  (où M représente le cation métallique ou complexe de Grignard approprié) pour donner le produit intermédiaire VI'. L'alcool primaire intermédiaire (VI) ou l'alcool secondaire intermédiaire (VI') est mis à réagir avec le chlorure de thionyle pour donner le composé chloré correspondant (V) qui est ensuite condensé avec un amide ou imide cyclique (IV) pour donner le composé souhaité de formule I. Cette condensation est exécutée comme la condensation de IX et VIII, un solvant de réaction préféré dans ce cas étant le diméthylformamide contenant une base telle que le carbonate de potassium. Il est évident pour le spécialiste en la matière qu'il est possible d'exécuter d'autres conversions d'intermédiaires VI qui transformeraient efficacement le radical hydroxyle en un radical

partant différent (par exemple tosylate ou mésylate) afin de faciliter l'alcoylation de l'atome d'azote dans l'amide ou imide cyclique.

Un autre procédé est applicable à la préparation des composés de formule I et est illustré au schéma 2.

Schéma 2

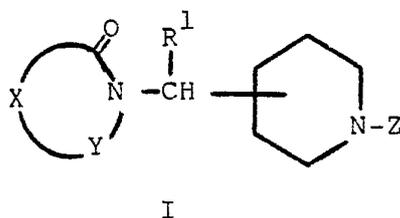
Procédé de synthèse lorsque X représente une chaîne éthylène



Au schéma 2,  $R^1$ , X, Y et Z sont tels que définis précédemment. Le procédé illustré au schéma 2 donne en général les produits de formule I avec un rendement plus élevé que celui atteint par le procédé général du schéma 1, mais il n'a pas la possibilité générale d'application de ce dernier. A cause de la réduc-

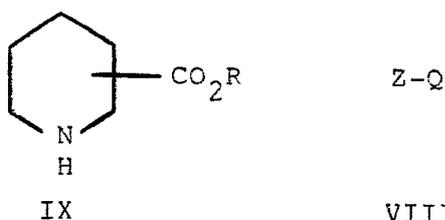
tion catalytique (conversion de III en II), seuls des amides/imides cycliques insensibles à la réduction catalytique peuvent être utilisés. Par exemple, lorsque X représente un radical 1,2-benzo, par exemple lorsque IV est un phthalimide, le radical benzo est ensuite réduit en radical 1,2-cyclohexyle, conduisant ainsi à un hexahydrophthalimide.

En résumé, l'invention a pour objet un procédé pour préparer un composé de formule I

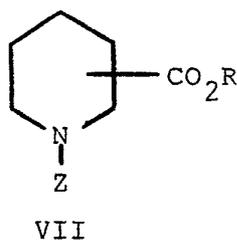


où  $R^1$ , X, Y et Z sont tels que définis précédemment. Ce procédé comprend la sélection d'un mode opératoire dans la classe comprenant

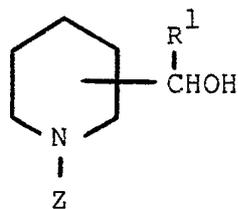
(a) (1) la condensation des composés IX et VIII



où R représente un radical  $C_{1-6}$  alcoyle et Q représente un radical partant approprié tel que chlorure, bromure, iodure, sulfate, phosphate, tosylate, mésylate ou analogue, conduisant à un intermédiaire de formule VII;

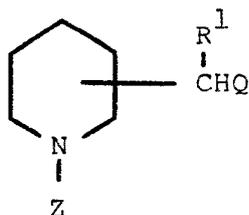


(2) la réaction du produit intermédiaire VII avec le réactant métallique  $R^1M$ , où M représente le complexe ou ion métallique approprié, par exemple lithium aluminium-hydrido ou complexe de Grignard, conduisant à l'intermédiaire de réaction de formule VI;



VI

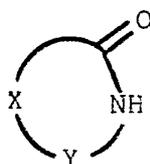
(3) la réaction de l'intermédiaire VI avec un réactant approprié convertissant le radical OH de VI en un radical partant Q du composé de formule V;



V

et

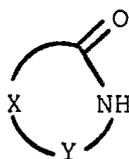
(4) la réaction de l'intermédiaire V avec un amide/imide cyclique de formule IV



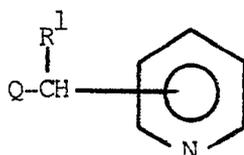
IV

conduisant à un produit de formule I;

(b) (1) la réaction d'un amide/imide cyclique de formule IV

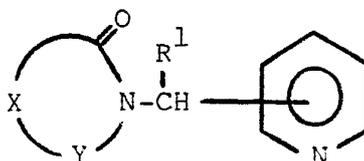


où X ne représente pas un radical 1,2-benzo, avec une pyridine intermédiaire de formule X



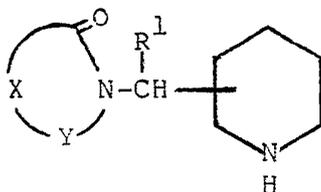
X

conduisant à l'intermédiaire de formule III



III

(2) la réduction catalytique du composé de formule III en la pipéridine intermédiaire de formule II



II

et

(3) la condensation du composé de formule II avec le composé Z-Q donnant un produit de formule I.

Les composés faisant l'objet de l'invention ont fait l'objet d'une évaluation de l'activité nootrope suivant un critère de sélection primaire qui est la rétrogradation de l'amnésie induite par choc électroconvulsif pour une réponse d'évitement passif par descente (voir: Banfis, et al., J. Pharmacol. Meth., 8, 255 (1982); Janvik, Ann. Rev. Psychol., 23, 457 (1972); McGaugh et Petrinovich, Int. Rev. Neurobiology, 8, 139 (1965)). Les composés de référence tels que le prami-

racétam, le piracétam, l'aniracétam, etc., qui manifestent une activité dans ce modèle, ont été mentionnés comme influençant les processus de la mémoire et peuvent être utiles pour le traitement de la démence sénile et de la maladie d'Alzheimer. Pour cette épreuve, on administre les médicaments à 12 animaux et 30 minutes plus tard, on les exerce à rester immobiles pour éviter un choc à la patte. Immédiatement après cet exercice, on administre un choc électroconvulsif aux animaux. On vérifie 24 heures plus tard si les animaux ont retenu le comportement appris et on considère que tout animal qui reste sur la plate-forme pendant 300 secondes sans en descendre a retenu la réponse d'évitement passif. On prend deux groupes d'animaux de contrôle pour la comparaison, les animaux de l'un des groupes recevant le véhicule et subissant le choc électroconvulsif et les animaux de l'autre groupe recevant le véhicule et subissant un choc électroconvulsif factice. Un composé expérimental est considéré comme actif à une dose déterminée si la latence moyenne jusqu'à la descente est statistiquement plus grande que la valeur pour le groupe de contrôle recevant le choc électroconvulsif (groupe de contrôle placebo) et n'est simultanément pas statistiquement différente de la valeur pour le groupe de contrôle recevant le choc électroconvulsif factice.

Un composé expérimental est considéré comme ayant une activité intermédiaire à une dose donnée si les résultats relevés dans le groupe recevant le médicament sont statistiquement différents de ceux constatés dans les deux groupes de contrôle. Pour les besoins de la comparaison, tous les médicaments font l'objet de l'évaluation après administration sous-cutanée, mais les composés préférés de l'invention donnent après administration par voie orale des résultats peu différents de ceux atteints après administration sous-cutanée.

Sous ce rapport, les composés suivants sont particulièrement préférés: la 1-[[1-(2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone, la 1-[[1-(2-chloro-4-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone, la 1-[[1-(6-chloro-2-pyrazinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone et spécialement la 1-[[1-(2-trifluorométhyl-4-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone. La similitude d'activité lorsqu'on passe de l'administration sous-cutanée à l'administration orale constitue un avantage pharmacologique considérable qui distingue les composés de l'invention des composés qui ont déjà été décrits. De plus, les composés de l'invention ne sont pas labiles en milieu acide, ce qui constitue un avantage supplémentaire pour leur préparation, leur formulation, leur expédition et leur conservation, de même que pour leur administration.

En résumé, les composés de l'invention ont des propriétés nootropiques les rendant particulièrement utiles pour améliorer la lucidité et la mémoire. Suivant un autre aspect, l'invention a donc pour objet un procédé pour améliorer la lucidité et la mémoire chez un mammifère nécessitant un tel traitement, suivant lequel on administre par voie systémique à ce mammifère une dose efficace d'un composé de formule I ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. L'administration et la posologie des composés de formule I sont considérées comme semblables à celles des références, savoir le piracétam, voir: Reisberg, et al., dans Drug Development Research, 2:475-480 (1982); Weng, et al., dans Rational Drug Therapy, 17(5), 1-4 (1983); Reisberg, et al., dans "Psychopathology in the Aged", Editors Cole and Barrett, Raven Press, New York, pages 243-245 (1980) et le pramiracétam, voir: Butler, et al., J. Med. Chem., 27, pages 684-691 (1984).

En plus de leur utilité comme agents favorisant

la lucidité et stimulants modérés du système nerveux central, les composés de formule I se sont révélés utiles aussi pour prévenir l'amnésie résultant du choc électroconvulsif. Cette activité est intéressante pour la conservation de la mémoire malgré les processus normaux du vieillissement et de la sénilité, mais serait utile aussi pour protéger contre l'amnésie induite par le choc électroconvulsif en usage clinique. Le choc électroconvulsif est utilisé en psychiatrie pour le traitement de certains patients, en particulier les patients déprimés, qui sont réfractaires au traitement pharmacologique traditionnel. Il est bien connu que le choc électroconvulsif induit comme effet secondaire indésirable l'amnésie chez les patients qui l'ont subi. Les composés de l'invention qui manifestent à l'épreuve pharmacologique une activité de protection contre l'amnésie induite par le choc électroconvulsif seraient d'utiles adjuvants pour un traitement psychiatrique par choc électroconvulsif.

La dose et la posologie doivent dans chaque cas être ajustées soigneusement suivant la bonne évaluation professionnelle et compte tenu de l'âge, du poids et de l'état du patient, du mode d'administration, outre de la nature et du degré des altérations mentales, mais en règle générale la dose quotidienne s'échelonne de environ 0,1 g à environ 10 g et de préférence de 0,5 g à 5 g pour la voie orale. Parfois, un effet thérapeutique suffisant peut être atteint avec des doses plus faibles, mais dans d'autres circonstances, des doses plus importantes sont nécessaires. Comme il est évident pour le spécialiste en pharmacologie clinique, la quantité du composé de formule I constituant la dose quotidienne peut être administrée en une dose unique ou en doses fractionnées suivant les principes de la bonne pratique professionnelle.

Par "administration systémique" on entend l'administration par voie orale, sublinguale, buccale, nasale, dermique, rectale, intramusculaire, intraveineuse et sous-cutanée. En règle générale, un composé de l'invention administré par voie orale, qui est la voie préférée, doit être pris en quantité un peu plus importante pour exercer le même effet que s'il était administré par voie parentérale. Suivant la bonne pratique clinique, il est préférable d'administrer les composés de l'invention en quantité exerçant l'effet nootropique utile sans aucun effet secondaire nuisible ou gênant.

A des fins thérapeutiques, les composés de l'invention sont en général administrés sous la forme de compositions pharmaceutiques constituées par une quantité nootropique efficace d'un composé de formule I ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et par un excipient pharmaceutiquement acceptable. Les compositions pharmaceutiques pour la conduite d'un tel traitement contiennent une quantité majeure ou mineure (par exemple de 95% à 0,5%) d'au moins un composé de l'invention en association avec un excipient pharmaceutique, celui comprenant un ou plusieurs diluants ou adjuvants solides, semi-solides ou liquides non toxiques, inertes et pharmaceutiquement acceptables. Ces compositions pharmaceutiques sont de préférence présentées en formes dosées unitaires, c'est-à-dire en unités physiquement distinctes contenant une quantité déterminée au préalable du médicament qui correspond à une fraction ou à un multiple de la dose calculée pour induire la réponse thérapeutique souhaitée. Dans la pratique courante, les unités dosées contiennent 1/1, 1/2, 1/3 sinon moins d'une dose unique. Une dose unique contient de préférence une quantité suffisante pour exercer l'effet thérapeutique souhaité par administration en une fois d'une ou plusieurs unités dosées

suivant la posologie choisie au préalable, habituellement l'ensemble, la moitié, le tiers sinon moins de la dose quotidienne administrée une fois, deux fois, trois fois ou plus souvent par jour. Il est à envisager que d'autres agents thérapeutiques puissent être contenus dans une telle composition. Les compositions pharmaceutiques qui apportent 0,1 à 1 g de principe actif par dose unitaire sont préférées et sont avantageusement présentées sous forme de comprimés, de pastilles, de capsules, de poudres, de suspensions aqueuses ou huileuses, de sirops, d'élixirs et de solutions aqueuses. Les compositions préférées à usage oral sont présentées sous forme de comprimés et de capsules et peuvent contenir des excipients habituels tels que des liants (par exemple du sirop, de la gomme arabique, de la gélatine, du sorbitol, de la gomme adragante ou de la polyvinylpyrrolidone), des charges (par exemple du lactose, du sucre, de l'amidon de maïs, du phosphate de calcium, du sorbitol ou de la glycine), des lubrifiants (par exemple du stéarate de magnésium, du talc, du polyéthylèneglycol ou de la silice), des désintégrants (par exemple de l'amidon) et des mouillants (par exemple du laurylsulfate de sodium). Les solutions ou suspensions d'un composé de formule I dans des véhicules pharmaceutiques habituels sont utilisées pour les compositions à usage parentéral comme les solutions aqueuses pour l'injection intraveineuse ou les suspensions huileuses pour l'injection intramusculaire. De telles compositions ayant la limpidité, la stabilité et les propriétés requises pour une administration par voie parentérale sont obtenues en dissolvant environ 0,1% à 10% en poids du composé actif dans de l'eau ou un véhicule consistant en un alcool aliphatique polyhydroxylé tel que le glycérol, le propylèneglycol ou les polyéthylèneglycols, outre leurs mélanges. Les polyéthylèneglycols consis-

tent en un mélange de polyéthylèneglycols non volatils habituellement liquides qui sont solubles tant dans l'eau que dans les liquides organiques et qui ont des poids moléculaires d'environ 200 à 1500.

#### Description de formes de réalisation spécifiques

Les composés faisant l'objet de l'invention et les procédés pour les préparer, outre leurs propriétés biologiques, sont davantage illustrés par les exemples suivants qui ne limitent nullement le cadre de l'invention. Sauf indication contraire, toutes les températures sont en degrés Celsius. Les caractéristiques du spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) sont les déplacements chimiques ( $\delta$ ) exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) comme étalon. L'aire relative mentionnée pour les différents déplacements du spectre du proton (RMP) correspond au nombre des atomes d'hydrogène d'une fonction particulière dans la molécule. La multiplicité du déplacement est exprimée sous la forme singulet large (sl), singulet (s), multiplet (m), doublet (d), doublet de doublets (dd), triplet (t) ou quadruplet (q). Les abréviations sont DMSO- $d_6$  (perdeutérodiméthylsulfoxyde),  $CDCl_3$  (deutérochloroforme) ou sont par ailleurs traditionnelles. Les descriptions du spectre infrarouge comprennent uniquement les nombres d'ondes ( $cm^{-1}$ ) des absorptions utiles pour l'identification des fonctions. Les spectres IR sont relevés sur le composé dilué dans du bromure de potassium (KBr). Tous les composés donnent des résultats satisfaisants à l'analyse élémentaire.

#### EXEMPLE 1

#### 2-[[1-(2-Pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-1H-inosidole-1,3-(2H)dione

La séquence illustre la synthèse générale que concerne le schéma 1 ci-dessus.

A. 1-(2-Pyrimidinyl)pipéridine-4-carboxylate d'éthyle (VII)

On chauffe au reflux pendant 24 heures un mélange d'isonipécotate d'éthyle (IX; 31,44 g, 0,2 mole), de 2-chloropyrimidine (VIII; 22,91 g, 0,2 mole) et de carbonate de potassium (27,69 g, 0,2 mole) dans de l'acétonitrile (250 ml). On filtre le mélange et on concentre le filtrat sous vide. On distille le résidu (130-170° à 0,32 torr.) pour obtenir 44,1 g (94%) du produit sous la forme d'une huile limpide.

B. 4-Hydroxyméthyl-1-(2-pyrimidinyl)pipéridine (VI)

On refroidit à 0-5° une solution de l'ester (VII; 20 g, 0,085 mole) dans du tétrahydrofurane (200 ml) et on y ajoute lentement en 10 minutes de l'hydrure de lithium-aluminium (3,23 g, 0,085 mole). On agite le mélange à la température ambiante pendant 30 minutes. On détruit l'excès d'hydrure de lithium-aluminium au moyen d'acétone et on dilue le mélange par addition de 3,2 ml d'eau, puis de 3,2 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 15% et enfin de 9,7 ml d'eau. On filtre le mélange résultant et on concentre le filtrat sous vide pour obtenir une huile qu'on distille pour recueillir 15 g (91%) d'une huile limpide, P.Eb. 140-190° à 0,3 torr.

C. 4-Chlorométhyl-1-(2-pyrimidinyl)pipéridine (V)

On refroidit à 0-5° une solution du composé hydroxyméthylé (VI; 7,73 g, 0,04 mole) dans du chlorure de méthylène (40 ml) et on y ajoute lentement du chlorure de thionyle (25 ml). On agite la solution pendant 12 heures à la température ambiante, puis on la concentre sous vide. On dissout le résidu dans du chlorure de méthylène, on extrait la solution au bicarbonate de sodium aqueux et on concentre la couche de chlorure de méthylène sous vide. On chromatographie le résidu sur du gel de silice en utilisant de l'acétate d'éthyle

comme éluant pour recueillir 7,7 g (91%) du produit qui est une huile.

D. Réaction de l'intermédiaire V et du phtalimide

On chauffe à environ 50° pendant 24 heures un mélange de carbonate de potassium (2,76 g, 0,02 mole), de phtalimide (1,47 g, 0,01 mole) et de 4-chlorométhyl-1-(2-pyrimidinyl)pipéridine (V; 2,12 g, 0,01 mole) dans du diméthylformamide (50 ml). On chasse le diméthylformamide sous vide et on dissout le résidu dans de l'acétone, puis on filtre la solution. On concentre le filtrat sous vide pour obtenir le produit brut qu'on chromatographie sur du gel de silice en utilisant de l'acétate d'éthyle à 30% dans l'hexane comme éluant. On recristallise ensuite le produit dans l'acétate d'éthyle pour obtenir 0,95 g (20,5%) du produit sous forme de cristaux blancs, P.F. 109-111°.

Analyse pour  $C_{18}H_{18}N_4O_2$ :

calculé C, 67,06; H, 5,64; N, 17,38%

trouvé C, 66,95; H, 5,68; N, 17,17%

RMN ( $CDCl_3$ ): 1,35 (2,m); 1,74 (2,m); 2,10 (1,m); 2,85 (2,m); 3,61 (2,d, 7,0 Hz); 4,76 (2,m); 6,40 (1,t, 4,8 Hz); 7,79 (4,m); 8,27 (2,d, 4,8 Hz).

IR (KBr): 730, 800, 1360, 1400, 1515, 1540, 1590, 1710, 1750 et 2930  $cm^{-1}$ .

EXEMPLE 2

1-[[1-(2-Pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone

La présente séquence illustre le procédé de synthèse applicable lorsque X dans le composé de formule I représente une chaîne alcoylène (voir schéma 2 ci-dessus).

A. Chlorhydrate de 1-[(4-pipéridinyl)méthyl]-2-pyrrolidinone hydraté (II)

On hydrogène pendant 72 heures sous 414 kPa au moyen de  $PtO_2$  (1,0 g) une solution de chlorhydrate

de 1-(4-pyridinylméthyl)-2-pyrrolidinone (III; 15,05 g, 0,0707 mole; préparé à partir de 2-pyrrolidinone et de chlorure de 4-pyridinylméthyle), de HCl (10 ml d'une solution 8N dans de l'éthanol absolu) et d'éthanol absolu (100 ml). On filtre le mélange et on concentre le filtrat sous vide pour obtenir un solide blanc. On recristallise le produit brut dans l'isopropanol pour recueillir 13,03 g (83%) du produit sous forme d'une poudre blanche, P.F. 212-214°.

B. Réaction de l'intermédiaire II avec la 2-chloropyrimidine

On chauffe pendant 14 heures au bain d'huile à 50-100° un mélange de la pipéridinylméthylpyrrolidinone (II; 5,08 g, 0,0232 mole), de 2-chloropyrimidine (2,67 g, 0,0233 mole) et de carbonate de potassium (7,09 g, 0,0513 mole) dans du diméthylformamide (60 ml). On refroidit le mélange et on le filtre. On chasse ensuite le solvant sous vide et on chromatographie le résidu sur du gel de silice en utilisant un mélange acétate d'éthyle-acétone comme éluant afin de recueillir 4,7 g (78%) du produit sous forme de cristaux blancs, P.F. 144-147°.

Analyse pour  $C_{14}H_{20}N_4O$

calculé C, 64,59; H, 7,74; N, 21,52%

trouvé C, 64,26; H, 7,78; N, 21,20%

RMN ( $CDCl_3$ ): 1,29 (2,m); 1,71 (2,m); 2,01 (3,m); 2,34 (2,t, 7,4 Hz); 2,84 (2,m); 3,16 (2,d, 7,0 Hz); 3,39 (2,t, 6,8 Hz); 4,73 (2,m); 6,40 (1,t, 4,7 Hz); 8,26 (2,d, 4,7 Hz).

IR (KBr): 800, 1360, 1440, 1515, 1540, 1585, 1675 et  $2930\text{ cm}^{-1}$ ).

EXEMPLE 3

1-[[1-(2-Chloro-4-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone

On agite pendant 14 heures à la température

ambiante, puis on chauffe à 70° pendant 1 heure un mélange de chlorhydrate de 1-[(4-pipéridinyl)méthyl]-2-pyrrolidinone (II, préparé ci-dessus dans l'exemple 2A; 20,1 g, 0,0922 mole), de 2,4-dichloropyrimidine (14,90 g, 0,1 mole), de carbonate de sodium (26,5 g, 0,25 mole) et de 200 ml de diméthylformamide. On filtre le mélange et on le concentre sous vide. On chromatographie le résidu brut sur du gel de silice en utilisant de l'acétate d'éthyle/méthanol (95:5) comme éluant de façon à séparer le produit résiduel en deux composants. On recueille le composant majeur en quantité de 16 g (59%) sous la forme d'une poudre blanche, P.F. 110-114°, qui est l'isomère 2-chloro-4-pyrimidinyle recherché.

Analyse pour  $C_{14}H_{19}ClN_4O$ :

calculé C, 57,04; H, 6,50; N, 19,01%

trouvé C, 56,73; H, 6,44; N, 18,97%

RMN ( $CDCl_3$ ): 1,30 (2,m); 1,78 (2,m); 2,03 (3,m); 2,39 (2,t, 7,4 Hz); 2,92 (2,m); 3,17 (2,d, 7,0 Hz); 3,40 (2,t, 6,8 Hz); 4,35 (2,m); 6,39 (1,d, 6,0 Hz); 7,98 (1,d, 6,0 Hz).

IR (KBr): 965, 1150, 1350, 1360, 1490, 1590, 1685, 2860 et 2950  $cm^{-1}$ .

#### EXEMPLE 4

#### 1-[[1-(4-Chloro-2-pyrimidinyl)]-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone

On isole l'autre isomère, à savoir le composé 4-chloro-2-pyrimidinyle, du composant le moins abondant obtenu par chromatographie et recristallisation dans l'acétate d'éthyle du produit de réaction de l'exemple 3 (ci-dessus) pour obtenir 1,1 g (4%) de cristaux blancs, P.F. 143,5-145,5°.

Analyse pour  $C_{14}H_{19}ClN_4O$ :

calculé C, 56,04; H, 6,50; N, 19,01%

trouvé C, 56,66; H, 6,49; N, 19,81%

RMN ( $CDCl_3$ ): 0,9-2,1 (5,m); 2,25 (2,t, 5 Hz); 2,75

(2,t, 8Hz); 3,10 (2,d, 5Hz); 3,30 (2,t, 5 Hz); 4,5-4,8 (2,d); 6,45 (1,d, 4 Hz); 8,13 (1,d, 4 Hz).

IR (KBr): 1275, 1350, 1419, 1512, 1525, 1588 et 1688  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 5

#### 1-[[1-(6-Chloro-2-pyrazinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone

Suivant le mode opératoire décrit ci-dessus dans les exemples 2 et 3, on agite à la température ambiante pendant 14 heures, puis on chauffe à 70° pendant 1 heure un mélange de chlorhydrate de 1-[(4-pipéridinyl)méthyl]-2-pyrrolidinone (II, 12,5 g, 0,0556 mole); de 2,6-dichloropyrazine (8,37 g, 0,0556 mole); de carbonate de potassium (19,2 g, 0,139 mole) et de DMF (150 ml). On filtre le mélange et on concentre le filtrat sous vide. On recristallise le produit brut deux fois dans l'acétate d'éthyle pour recueillir 11,16 g (68%) de cristaux beiges, P.F. 139-142°.

Analyse pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$ :

calculé C, 57,04; H, 6,50; N, 19,01%

trouvé C, 57,02; H, 6,40; N, 19,03%

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,34 (2,m); 1,77 (2,m); 2,05 (3,m); 2,40 (2,t, 7,2 Hz); 2,91 (2,m); 3,18 (2,d, 7,0 Hz); 3,40 (2,t, 6,8 Hz); 4,30 (2,m); 7,74 (1,s); 7,96 (1,s).

IR (KBr): 835, 1140, 1275, 1415, 1460, 1490, 1500, 1565, 1685, 2840 et 2945  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 6

#### 1-[[1-[2-(Trifluorométhyl)-4-pyrimidinyl]-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone

En appliquant le mode opératoire décrit ci-dessus dans les exemples 2 et 3, on chauffe au reflux pendant 1 heure un mélange de chlorhydrate de 1-[(4-pipéridinyl)méthyl]-2-pyrrolidinone (II, 21,85 g, 0,1 mole) et de carbonate de sodium (26,5 g, 0,25 mole) dans du méthanol (150 ml). On chasse ensuite le méthanol sous vide et on ajoute de l'acétonitrile

(150 ml) au résidu. On refroidit le mélange et on l'agite tandis qu'on y ajoute de la 4-chloro-2-(trifluorométhyl)pyrimidine (18,28 g, 0,1 mole). On agite le mélange à la température ambiante pendant 18 heures et on le filtre ensuite, puis on concentre le filtrat sous vide pour obtenir un résidu épais qu'on fait se solidifier par lavage à l'hexane (100 ml). On soumet la poudre beige clair (23,8 g, 73%) résultante à la chromatographie (5% de méthanol dans de l'acétate d'éthyle sur silice) pour recueillir 19,8 g de cristaux, P.F. 118,5-120,5°.

Analyse pour  $C_{15}H_{19}F_3N_4O$ :

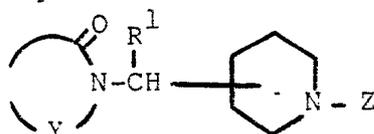
calculé C, 54,87; H, 5,83; N, 17,07%

trouvé C, 54,50; H, 5,86; N, 16,80%

De manière analogue, on prépare un certain nombre d'autres composés de formule I indiqués au tableau 1.

TABLEAU 1

Composés de formule I



Ex.	R <sup>1</sup>	X	Y	Liaison avec la pipéridine	Z	Formule	P.F. (°)
7	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	3-		C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O	105,5- 107,5
8	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	2-		C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O	110-113
9	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O	138 139,5
10	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> OS	96-100

TABLEAU 1 (suite)

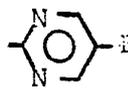
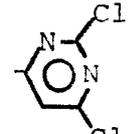
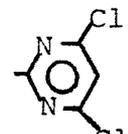
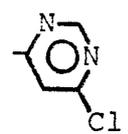
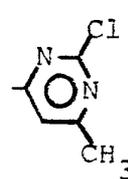
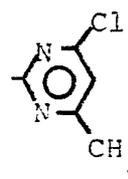
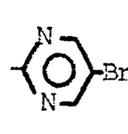
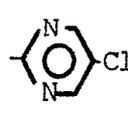
Ex.	R <sup>1</sup>	X	Y	Liaison avec la pipéridine	Z	Formule	P.F. (°)
11	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O	134-136
12	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O	140-144
13	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O	111- 114,5
14	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O	141- 142,5
15	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O	133-135
16	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> O	104-107
17	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>4</sub> O	143-146
18	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>4</sub> O	130-133

TABLEAU 1 (suite)

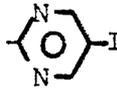
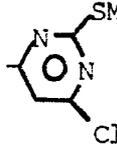
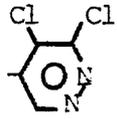
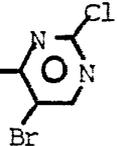
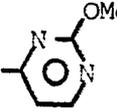
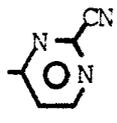
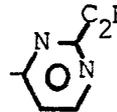
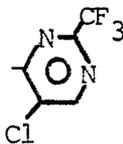
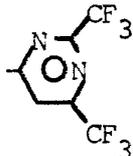
Ex.	R <sup>1</sup>	X	Y	Liaison avec la pipéridine	Z	Formule	P.F. (°C)
19	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> IN <sub>4</sub> O	129,5- 131,5
20	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> OS	134-137
21	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O	135-138
22	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> BrClN <sub>4</sub> O	105-115
23	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	116-121
24	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O 0,2 H <sub>2</sub> O	139,5- 142
25	H	1,2-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O	176-178
26	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> F <sub>5</sub> N <sub>4</sub> O	105 107,5

TABLEAU 1 (suite)

Ex.	R <sup>1</sup>	X	Y	Liaison avec la pipéridine	Z	Formule	P.F. (°)
27	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O	102- 104,5
28	H	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	CH <sub>2</sub>	4-		C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> F <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O 0,075 H <sub>2</sub> O	132,5- 134

a. Les analyses C, H, N se situent à  $\pm 0,4\%$  de la valeur calculée.

EXEMPLE 29

Régression de l'amnésie induite par le choc électroconvulsif pour la réponse d'évitement passif avec descente

Pour l'épreuve de l'évitement passif avec descente, on exerce des rats à rester immobiles pour éviter un choc à la patte. Il faut deux groupes de contrôle (n=36/groupe), dont un groupe de contrôle subissant le choc électroconvulsif et un groupe de contrôle subissant un choc électroconvulsif factice. Les animaux de contrôle subissant le choc électroconvulsif sont amenés individuellement sur une plate-forme surmontant une grille exerçant le choc électrique (0,8 mA) 30 minutes après avoir reçu le véhicule. Les animaux descendent rapidement de la plate-forme aussitôt qu'ils ont ressenti le choc à la patte et apprennent rapidement à s'échapper de la plate-forme. Un animal est considéré comme ayant acquis la réponse d'évitement passif s'il reste sur la plate-forme pendant 2 minutes sans en descendre après avoir reçu le choc à la patte. Immédiatement après l'acquisition, on administre aux animaux de contrôle avec choc électro-

convulsif un choc électroconvulsif de 50 nA pendant 0,4 seconde au moyen d'électrodes traversant la cornée. On traite les animaux de contrôle recevant le choc électroconvulsif factice exactement comme les animaux de contrôle recevant le choc électroconvulsif, mais avec la différence que le courant ne passe pas dans les électrodes traversant la cornée. On fait passer aux animaux des deux groupes, 24 heures plus tard, une épreuve indiquant s'il y a rétention du comportement. On amène les animaux individuellement sur la plate-forme et on note le temps de latence jusqu'au moment où l'animal descend de la plate-forme sur la grille ne donnant pas de choc électrique; un animal est considéré comme ayant retenu la réponse d'évitement passif s'il reste sur la plate-forme pendant 300 secondes sans en descendre. Les animaux de contrôle recevant le choc électroconvulsif factice restent sur la plate-forme lors de cette expérience et manifestent une rétention normale du comportement, tandis que les animaux de contrôle recevant le choc électroconvulsif descendent rapidement avant les 300 secondes et manifestent un déficit de rétention (c'est-à-dire manifestent de l'amnésie).

On convertit les temps de latence jusqu'à descente en cotes centésimales de rétention, en prenant 100% de rétention pour un temps de latence de 300 secondes. En appliquant le test de Dunnett, on calcule les cotes centésimales de rétention pour tous les groupes d'animaux recevant les médicaments, en comparaison des groupes de contrôle recevant le choc électroconvulsif et recevant le choc électroconvulsif factice. Un composé est considéré comme actif dans ce modèle si la cote moyenne de rétention observée dans au moins un groupe recevant une certaine dose est simultanément significativement plus élevée que la cote de rétention dans le groupe de contrôle recevant le choc électroconvulsif

et non significativement différente de la cote de rétention dans le groupe de contrôle recevant le choc électroconvulsif factice. Ce résultat indique que le composé expérimental fait régresser l'amnésie pour le comportement d'évitement passif induite par le choc électroconvulsif. Les composés qui amènent statistiquement la performance de l'animal à une valeur plus élevée que dans le groupe de contrôle recevant le choc électroconvulsif, mais n'améliorent pas la performance suffisamment pour qu'elle soit statistiquement différente de celle observée dans le groupe de contrôle recevant le choc électroconvulsif factice sont qualifiés de composés à activité intermédiaire. Ces composés améliorent donc statistiquement la performance de l'animal, mais pas suffisamment pour lui offrir une protection complète contre l'amnésie.

Les activités biologiques manifestées par divers composés de formule I dans l'épreuve décrite dans l'exemple 29 sont reprises au tableau 2.

TABLEAU 2

Activité biologique de divers composés de formule I pour la rétrogradation de l'amnésie induite par le choc électroconvulsif pour une réponse d'évitement passif par descente

Ex.	C o m p o s é	Rétrogradation de l'amnésie
-	pramiracétam (composé de référence)	actif <sup>a</sup> à 10 mg/kg s.c.
1	2-[[1-(2-Pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-1H-isoindole-1,3-(2H)-dione	active à 10 mg/kg s.c.
2	1-[[1-(2-Pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	active à 10 mg/kg s.c. et p.o.
3	1-[[1-(2-Chloro-4-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	active à 0,5 mg/kg s.c. et p.o.
5	1-[[1-(6-Chloro-2-pyrazinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	active à 0,5 mg/kg s.c.

TABLEAU 2 (suite)

Ex.	Composé	Rétrogradation de l'amnésie
6	1-[[1-[2-(Trifluorométhyl)-4-pyrimidinyl]-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	active de 0,25 à 10 mg/kg p.o., active de 0,5 à 10 mg/kg s.c.
7	1-[[1-(2-Pyrimidinyl)-3-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	active à 25 mg/kg s.c.
8	1-[[1-(2-Pyrimidinyl)-2-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	active à 25 mg/kg s.c.
9	1-[[1-(6-Chloro-3-pyridazinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	active à 25 mg/kg s.c.
10	1-[[1-(5-Fluoro-4-(méthylthio)-2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	activité intermédiaire à 10 et 25 mg/kg s.c.
11	1-[[1-(5-Fluoro-2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	active à 10 mg/kg s.c.
12	1-[[1-(2,6-Dichloro-4-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	active à 1,0 mg/kg s.c.
13	1-[[1-(4,6-Dichloro-2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	activité intermédiaire à 10 mg/kg s.c.
14	1-[[1-(6-Chloro-4-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	activité intermédiaire à 10 mg/kg s.c.
15	1-[[1-(2-Chloro-6-méthyl-4-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	activité intermédiaire à 10 mg/kg s.c.
17	1-[[1-(5-Bromo-2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	active à 10 et 25 mg/kg p.o.
18	1-[[1-(5-Chloro-2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	active à 10 mg/kg p.o.
19	1-[[1-(5-Iodo-2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	active à 25 mg/kg p.o.

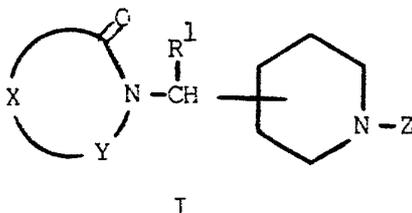
TABLEAU 2 (suite)

Ex.	C o m p o s é	Rétrogradation de l'amnésie
22	1-[[1-(5-Bromo-2-chloro-4-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]-méthyl]-2-pyrrolidinone	active à 0,5-1,0 mg/kg p.o.
23	1-[[1-(2-Méthoxy-4-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]-méthyl]-2-pyrrolidinone	activité intermédiaire à 10 mg/kg p.o.
24	4-[4-[(2-Oxopyrrolidin-1-yl)méthyl]-1-pipéridinyl]-2-pyrimidinecarbonitrile	actif à 25 mg/kg p.o.
26	1-[[1-[2-(Pentafluoroéthyl)-4-pyrimidinyl]-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	activité intermédiaire à 10 mg/kg
27	1-[[1-[5-Chloro-2-(trifluorométhyl)-4-pyrimidinyl]-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	activité intermédiaire à 10 mg/kg p.o.
28	1-[[1-[2,6-bis(trifluorométhyl)-4-pyrimidinyl]-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone	active à 10 mg/kg p.o.

a. "Actif" désigne un composé qui supprime complètement l'amnésie induite par le choc électroconvulsif, tandis qu'"activité intermédiaire" désigne une protection moins complète.

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

1 - Composé de formule I



où X représente une chaîne éthylène ou un cycle 1,2-benzo;

Y représente un radical carbonyle ou  $-CH_2-$ , avec la restriction que Y représente un radical carbonyle uniquement lorsque X représente un radical 1,2-benzo;

$R^1$  représente un atome d'hydrogène ou radical  $C_{1-4}$ -alcoyle, et

Z représente un cycle diazinylique  $R^2, R^3$ -disubstitué choisi parmi les pyridazines, pyrimidines et pyrazines,  $R^2$  et  $R^3$  étant choisis indépendamment parmi les atomes d'hydrogène et radicaux alcoyle inférieurs ( $C_{1-4}$ ), alcoxy inférieurs, alcoylthio inférieurs, cyano, trifluorométhyle, pentafluoroéthyle et halogéno;

et les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables de ce composé.

2 - Composé suivant la revendication 1, dans la formule duquel X représente un radical éthylène et  $R^1$  représente un atome d'hydrogène.

3 - Composé suivant la revendication 1, dans la formule duquel  $R^2$  et  $R^3$  sont choisis indépendamment entre des atomes d'hydrogène et radicaux halogéno et trifluorométhyle.

4 - Composé suivant la revendication 2, dans la formule duquel  $R^2$  et  $R^3$  sont choisis indépendamment entre des atomes d'hydrogène et radicaux halogéno et trifluorométhyle.

5 - Composé suivant la revendication 1, qui

est la 2-[[1-(2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-1H-isoindole-1,3-(2H)-dione.

6 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[1-(2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

7 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[1-(2-chloro-4-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

8 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[1-(4-chloro-2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

9 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[1-(6-chloro-2-pyrazinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

10 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[1-[2-(trifluorométhyl)-4-pyrimidinyl]-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

11 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[1-(2-pyrimidinyl)-3-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

12 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[1-(2-pyrimidinyl)-2-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

13 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[1-(6-chloro-3-pyridazinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

14 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[1-(5-fluoro-4-(méthylthio)-2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

15 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[1-(5-fluoro-2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

16 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[1-(2,6-dichloro-4-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

17 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[[1-(4,6-dichloro-2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

18 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[[1-(6-chloro-4-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

19 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[[1-(2-chloro-6-méthyl-4-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

20 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[[1-(4-chloro-6-méthyl-2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

21 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[[1-(5-bromo-2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

22 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[[1-(5-chloro-2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

23 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[[1-(5-iodo-2-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

24 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[[1-[6-chloro-2-(méthylthio)-4-pyrimidinyl]-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

25 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[[1-(5,6-dichloro-4-pyridazinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

26 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[[1-(5-bromo-2-chloro-4-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

27 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[[1-(2-méthoxy-4-pyrimidinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

28 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 4-[4-[(2-oxopyrrolidin-1-yl)méthyl]-1-pipéridinyl]-

2-pyrimidinecarbonitrile.

29 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[1-[2-(pentafluoroéthyl)-4-pyrimidinyl]-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

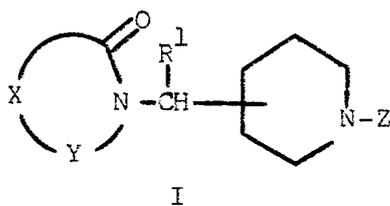
30 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[1-[5-chloro-2-(trifluorométhyl)-4-pyrimidinyl]-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

31 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[1-[2,6-bis(trifluorométhyl)-4-pyrimidinyl]-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

32 - Composé suivant la revendication 1, qui est la 1-[[1-(6-chloro-3-pyridazinyl)-4-pipéridinyl]méthyl]-2-pyrrolidinone.

33 - Procédé pour améliorer la lucidité et la mémoire chez un mammifère nécessitant un tel traitement, caractérisé en ce qu'on administre par voie systémique à ce mammifère une dose efficace d'un composé suivant la revendication 1.

34 - Procédé de préparation d'un composé de formule



où X représente une chaîne éthylène ou un radical 1,2-benzo;

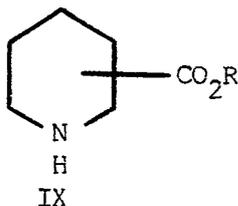
Y représente un radical carbonyle ou méthylène;

R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur;

Z représente un cycle diazinylique R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>-disubstitué choisi parmi les pyridazines, pyrimidines et pyrazines, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> étant choisis indépendamment parmi les atomes d'hydrogène et radicaux alcoyle inférieurs, alcoxy in-

férieurs, alcoylthio inférieurs, cyano, trifluoromé-  
 thyle et halogéno,  
 caractérisé en ce que,

(A) on fait réagir un composé de formule



où R représente un radical alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, avec un  
 composé de formule



où Z est tel que défini ci-dessus et Q représente un  
 radical partant approprié,

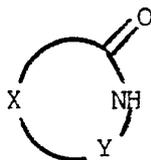
(B) on fait réagir le produit de (A) avec  
 un réactant métallique de formule



où R<sup>1</sup> est tel que défini ci-dessus où M représente un  
 ion ou complexe métallique,

(C) on fait réagir le produit de (B) avec un  
 réactant capable de convertir le radical hydroxyle du  
 produit de (B) en le substituant Q, et

(D) on fait réagir le produit de (C) avec un  
 amide/imide cyclique de formule



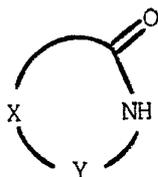
IV

où X et Y sont tels que définis ci-dessus, pour obtenir  
 le produit de formule I,

ou bien en variante, pour obtenir un composé

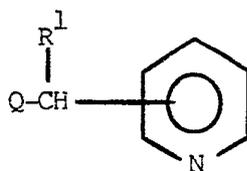
de formule I où X représente une chaîne méthylène et Y,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et Z sont tels que définis ci-dessus,

(A') on fait réagir un amide/imide cyclique de formule



IV

avec un composé de formule



X

où  $R^1$  et Q sont tels que définis ci-dessus,

(B') on réduit catalytiquement le produit de (A') et

(C') on condense le produit de (B') avec un composé de formule



où Z et Q sont tels que définis ci-dessus, pour obtenir un composé de formule I

35 - Procédé suivant la revendication 34, caractérisé en ce que Q représente un radical partant choisi parmi les radicaux chlorure, bromure, iodure, sulfate, phosphate, tosylate et mésylate.