

Brevet N° **86051**
 du 22 août 1985
 Titre délivré : **18 FEV. 1986**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



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 (2)
 mandataire

dépose(nt) ce vingt deux août 1985 quatre-vingt cinq (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 : (4)
 "1,2-Benzisothiazol-3-ylpipérazines analgésiques."

2. la délégation de pouvoir, datée de New York, N.Y. le 19 août 1985

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 21 août 1985

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) ~~XX~~ (7) aux Etats Unis d'Amérique
 le 23 août 1984 (No. 643.614) (8)

au nom de s inventeurs (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35, boulevard Royal (10)

sollicite(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 :

22 août 1985.

à 15 heures



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

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu d'être 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)
 (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

REVENDEICATION DE LA PRIORITÉ

de la demande de brevet / du modèle d'utilité

EN AUX ETATS UNIS D'AMERIQUE

Du 23 AOUT 1984

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de : BRISTOL-MYERS COMPANY

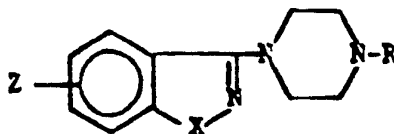
pour : "1,2-Benzisothiazol-3-ylpipérazines analgésiques."

1,2-Benzisothiazol-3-ylpipérazines analgésiques

La présente invention concerne de façon générale des composés carbonés hétérocycliques ayant des propriétés médicamenteuses et biologiques, de même que leur préparation et leur utilisation. En particulier, elle concerne des dérivés 1,4-disubstitués de la pipérazine dont l'un des substituants est un radical 1,2-benzisothiazol-3-yle substitué ou non sur l'entité benzo, et dont

l'autre substituant est, entre autres, un radical alcoyle, cycloalcoyle, aralcoyle ou phénoxyalcoyle.

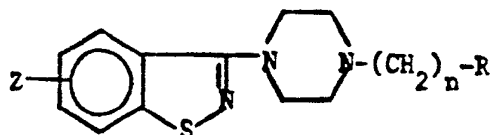
On connaît déjà des composés apparentés de la formule générale 1 ci-après



1

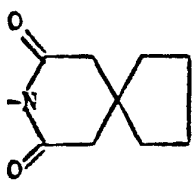
où R et Z représentent des substituants et X est un radical ou atome faisant partie de l'hétérocycle. Les composés déjà connus les plus étroitement apparentés font l'objet de deux brevets de la société Bristol-Myers and Company.

Le brevet EUA 4.411.901 du 25 octobre 1983 (Temple et Yevich) décrit une série d'agents neuroleptiques de formule 2

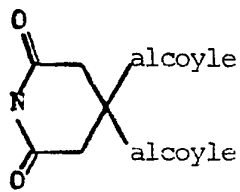


2

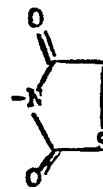
où Z représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, R représente le radical



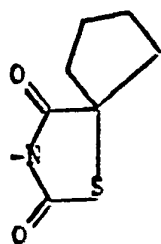
a



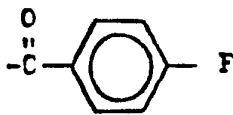
b



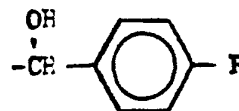
c



d

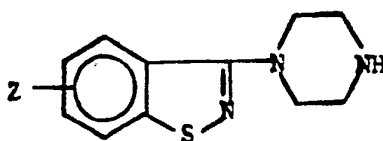


e



f

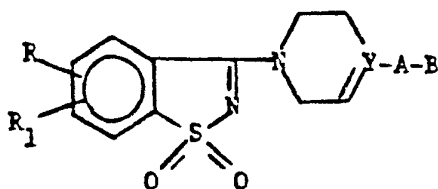
et n représente 3 ou 4. Comme on peut le voir, parmi les radicaux représentés par R, les radicaux a-d sont hétérocycliques, tandis que les radicaux e et f conduisent à des dérivés antipsychotiques de butyrophénone de formule 2. Un intermédiaire de synthèse de formule (3)



3

fait l'objet du brevet divisionnaire EUA 4.452.799 du 5 juin 1984.

Une série de composés décrits comme anti-inflammatoires par Wade et Kissick dans le brevet EUA 4.104.388 du 1 août 1978 sont de formule 4



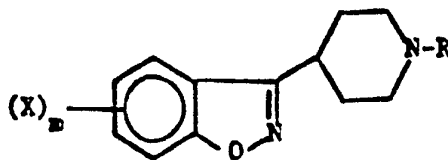
4

où Y peut représenter C ou N, A représente une liaison simple ou un radical alcoylène de 1 à 4 atomes de carbone et B représente un atome d'hydrogène ou un radical

hydroxyle ou phényle éventuellement substitué. Ces composés ont la particularité d'être des 1,1-dioxydes du benzisothiazole.

D'autres composés moins étroitement apparentés à ceux faisant l'objet de l'invention sont décrits dans les références ci-après.

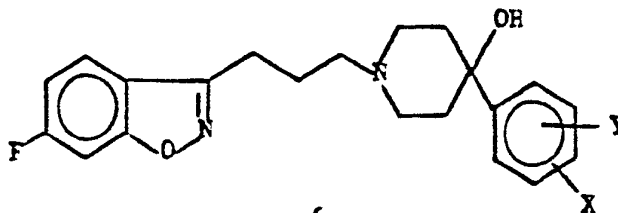
Le brevet EUA 4.355.037 du 19 octobre 1982 (Strupczewski et al) décrit une série de benzisoxazolyl-pipéridines (5) comme étant des analgésiques.



5

Dans la formule (5), R peut représenter un atome d'hydrogène ou radical alcoyle, alcényle, cycloalcoylalcoyle, phénalcoyle, hydroxyle, aminoalcoyle, cyano, cyanoalcoyle, alcanolyle ou ester d'acide carboxylique.

Des composés encore plus différents sont les benzisoxazole-pipéridines de formule 6

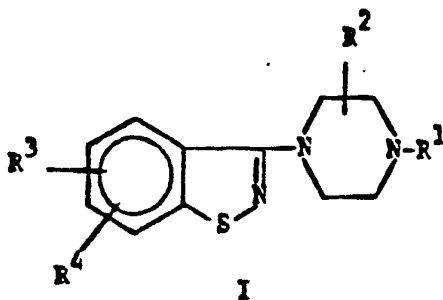


6

décrites comme étant des antipsychotiques et analgésiques dans le brevet EUA 4.396.770 du 2 août 1983 (Davis et Klein).

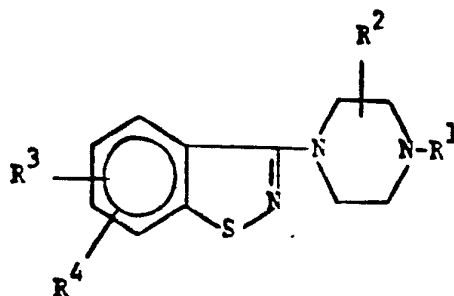
Par conséquent, dans les documents ci-dessus concernant des composés apparentés, rien ne suggère les composés de la présente invention ni ne les rend évidents.

La Demanderesse a synthétisé une série de dérivés de 1-(1,2-benzisothiazol-3-yl)pipérazine-4-yle de formule I



où R^1 représente un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur en C_{1-6} en chaîne droite ou ramifiée, alcényle inférieur, cycloalcoyle inférieur, cyclo(alcoyl inférieur)-alcoylène inférieur, phénylalcylène inférieur, phénoxy-alcoylène inférieur, phénylcycloalcoyle inférieur ou benzodioxan-2-ylalcoylène inférieur, R^2 représente un radical alcoyle inférieur ou atome d'hydrogène et R^3 et R^4 sont choisis indépendamment parmi les atomes d'hydrogène et radicaux alcoyle inférieur, acyloxy inférieur, alcoxy inférieur, alcoylthio inférieur, halogéno, hydroxyle et trifluorométhyle, et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables. Les épreuves pharmacologiques ont démontré que ces composés ont un effet analgésique. De plus, l'absence d'affinité manifestée à l'égard des récepteurs des opiacés et l'affinité intrinsèque pour les récepteurs sérotonergiques et adrénergiques in vitro suggèrent que ces composés peuvent être de nouveaux agents analgésiques non opiacés.

Sous son aspect le plus général, la présente invention a pour objet des dérivés de 1,2-benzisothiazol-3-yl-pipérazine analgésiques de formule I



I

où R^1 représente un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur en C_{1-6} en chaîne droite ou ramifiée, alcényle inférieur, cycloalcoyle inférieur, cyclo(alcoyl inférieur)-alcoylène inférieur, phénylalcoylène inférieur, phénoxy-alcoylène inférieur, phénylcycloalcoyle inférieur ou benzodioxan-2-ylalcoylène inférieur, R^2 représente un radical alcoyle inférieur ou atome d'hydrogène et R^3 et R^4 sont choisis indépendamment parmi les atomes d'hydrogène et radicaux alcoyle inférieur, acyloxy inférieur, alcoxy inférieur, alcoylthio inférieur, halogéno, hydroxyle et trifluorométhyle, ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ces dérivés. R^1 est autre qu'un atome d'hydrogène lorsque R^2 , R^3 et R^4 représentent tous des atomes d'hydrogène. Aux fins de l'invention, par "atome d'halogène", on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode. Les composés préférés de formule I comprennent des radicaux R^1 de 4 atomes de carbone ou davantage et les composés spécialement préférés de formule I sont ceux où R^1 représente un radical cycloalcoyle.

Il convient d'observer en outre que l'invention a pour objet tous les stéréoisomères qui peuvent résulter d'une asymétrie de structure, comme il est évident pour le spécialiste. La séparation des différents stéréoisomères éventuels est possible suivant des procédés classiques.

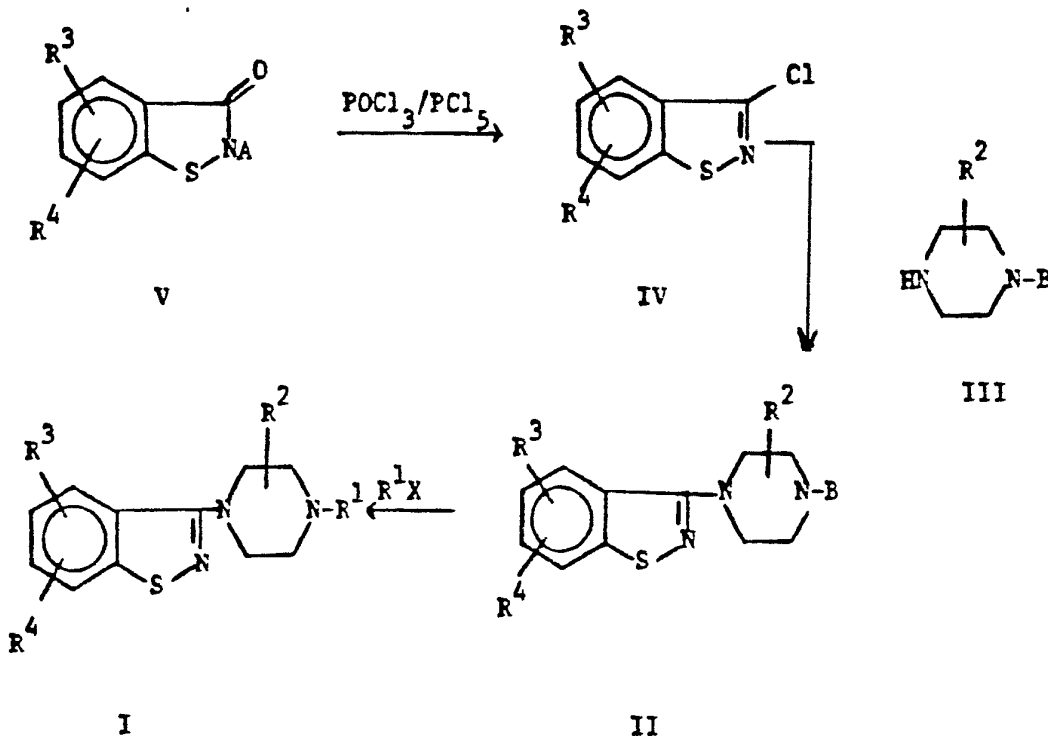
A des fins médicales, les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, qui sont les

sels dont l'anion ne contribue pas notablement à la toxicité ou à l'activité pharmacologique du cation organique, peuvent être préférés. Les sels d'addition d'acides sont obtenus par réaction d'une base de formule I avec un acide organique ou inorganique, de préférence par mise en contact en solution, ou suivant tout autre procédé courant décrit. 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 isétiotique, l'acide succinique, l'acide pamoïque, l'acide cyclamique, l'acide pivalique etc. et des exemples d'acides inorganiques utiles sont les acides halogénhydriques comme HCl, HBr ou HI, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, etc.

Les composés faisant l'objet de l'invention peuvent être préparés avantageusement par le procédé illustré au schéma 1.

Schéma 1

Procédé de préparation de composés de formule I



Dans ce schéma, R^1-R^4 ont les significations qui leur ont été attribuées à propos de la formule I. A peut représenter un atome d'hydrogène ou radical t-butyle et B peut représenter un atome d'hydrogène ou radical t-butyloxycarbonyle. La nature de A n'est pas importante pour le procédé, parce que le passage de V à IV entraîne la perte de A. Lorsque B représente le radical t-butyloxycarbonyle (qui est un radical de blocage), celui-ci est éliminé pour dégager le composé approprié IV ou II où B représente H avant la réaction suivante, par exemple la réaction avec R^1X donnant le produit I.

En substance, le procédé de synthèse illustré au schéma 1 est le suivant:

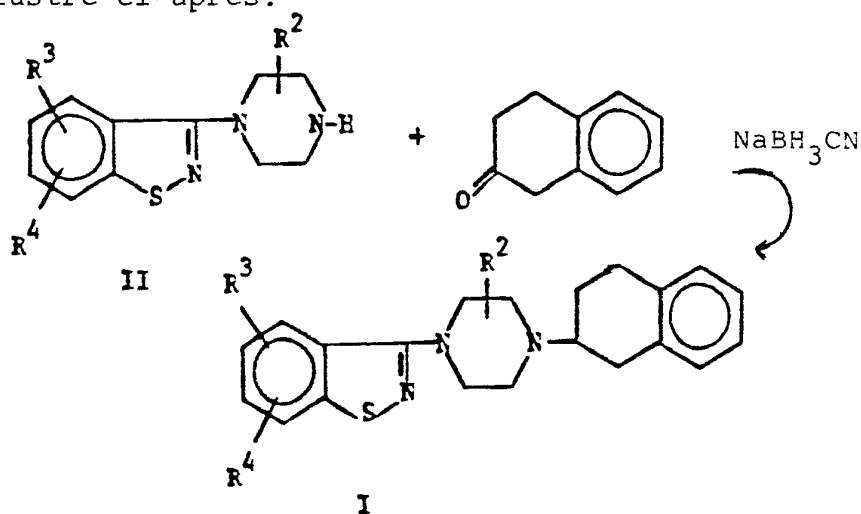
1) Une 1,2-benzisothiazol-3-(2H)-one V est mise à réagir avec un agent de chloration puissant, comme $POCl_3$ ou PCl_5 , pour donner le 3-chloro-1,2-benzisothiazole IV. La conversion de V en IV à l'aide de différents agents d'halogénéation a été décrite en détail dans la littérature spécialisée, voir N. Davis "Benzisothiazoles" dans Advances in Heterocyclic Chemistry, volume 14, édité par A. R. Katritzky et A. J. Boulton, outre les différentes préférences qui y sont mentionnées.

2) Le 3-chloro-1,2-benzisothiazole IV est mis à réagir avec une pipérazine intermédiaire appropriée III pour donner un 3-(1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole II. Les conditions de réaction pour cette opération sont celles d'usage courant pour une telle réaction de déplacement nucléophile. Si III est un liquide, les réactions sont souvent exécutées en l'absence de solvant. Pour certains intermédiaires de formule IV, les rendements peuvent être optimisés et l'isolement de l'intermédiaire II peut être facilité par le recours à une N-t-butyloxycarbonylpipérazine intermédiaire III (où B représente le radical t-butyloxycarbonyle). Dans de tels

cas, le radical de blocage N-t-butyloxy-carbonyle est éliminé du composé II par hydrolyse acide avant l'utilisation du composé II au stade suivant. Le radical de blocage t-butyloxy-carbonyle est aisément éliminé par réaction avec le chlorure d'hydrogène éthanolique.

3) Le 3-(1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole II est alcoylé au moyen de R^1X pour donner le produit recherché de formule I. A ce stade de réaction, l'intermédiaire II est dissous dans un solvant inerte, de préférence l'acétonitrile, et mis à réagir avec 1 équivalent d'une base à empêchement stérique, de préférence la N,N-diisopropyléthylamine, puis avec R^1X , où X représente un radical partant typique, comme halogénure, tosylate, mésylate etc. Cette réaction est habituellement achevée par chauffage au reflux pendant quelques heures.

Il convient d'observer qu'en dehors de la simple alcoylation, d'autres procédés de synthèse induisant la même conversion de structure de II en I sont applicables. Un exemple d'un tel procédé est l'amination réductrice des composés de formule II (B = H) au moyen d'un composé carbonyle conduisant à un produit de formule I. Un exemple de cette variante de synthèse est illustré ci-après.



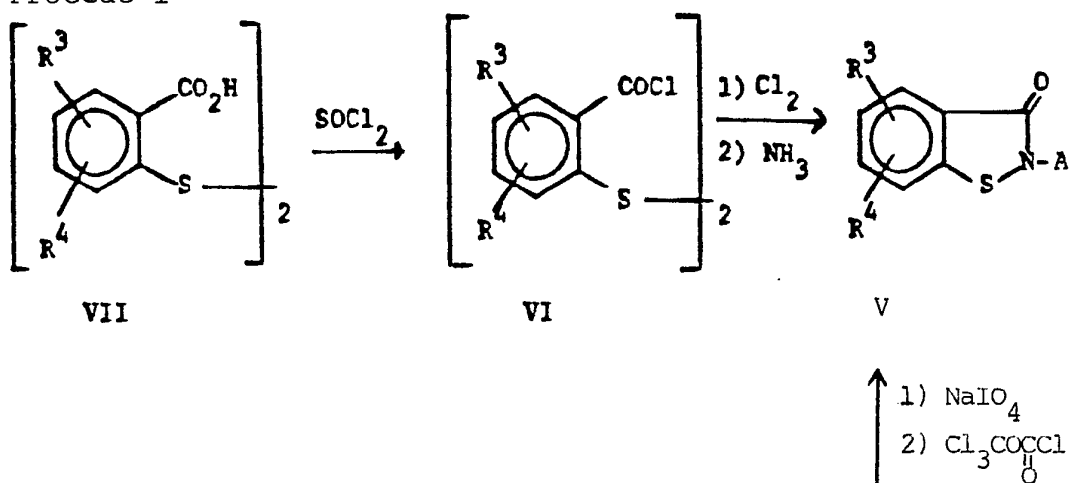
(Exemple 61 au tableau 5)

Différents procédés de synthèse sont applicables à la préparation de certaines 1,2-benzisothiazolones intermédiaires de formule V lorsqu'elles ne sont pas directement accessibles. Différents de ces procédés sont résumés au schéma 2 ci-après.

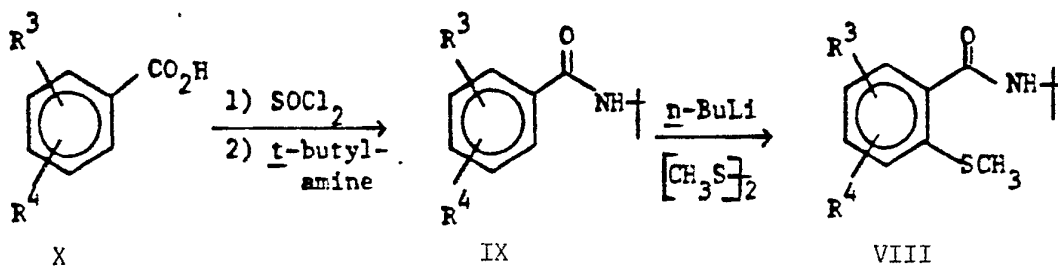
Schéma 2

Procédés de préparation d'intermédiaires de formule V

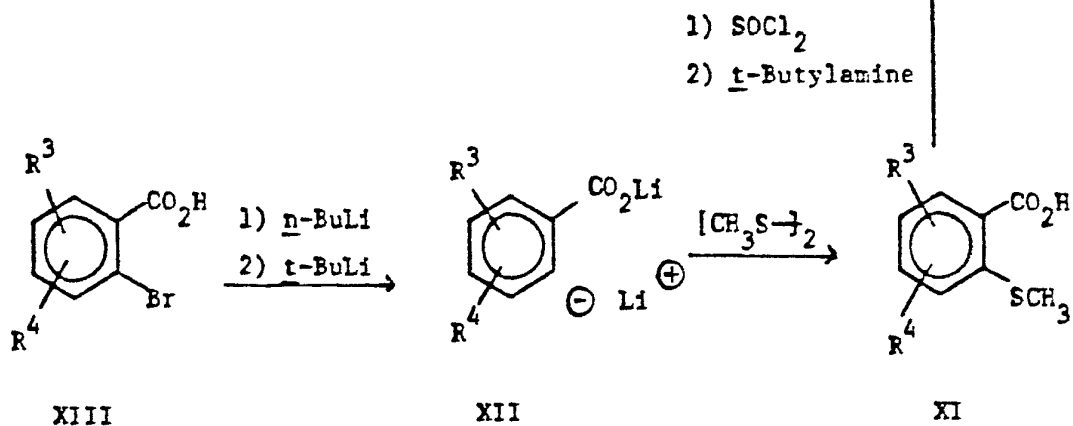
Procédé 1



Procédé 2



Procédé 3



Dans la plupart des cas, l'un quelconque des procédés illustrés au schéma 2 est applicable à la préparation de l'intermédiaire V recherché. La préférence pour un procédé tient à la disponibilité des composés de départ et à la commodité d'isolement des différents intermédiaires propre à chaque procédé. Le procédé 1 requiert des acides dithiosalicyliques convenablement substitués VII qui sont ensuite convertis en les chlorures d'acides correspondants VI avec un rendement élevé au moyen de chlorure de thionyle. La réaction ultérieure de l'intermédiaire VI avec le chlore, puis avec l'ammoniac conduit à l'intermédiaire V recherché.

Le procédé 2, qui est le plus général et le plus couramment applicable, se fait au départ d'un acide benzoïque convenablement substitué X qui est converti en t-butylbenzamide IX par réaction avec le chlorure de thionyle, puis la t-butylamine. Ce benzamide IX est soumis à l'orthoméallation par le n-butyllithium, puis à la sulfination par le disulfure de méthyle pour donner le composé VIII. L'oxydation de l'intermédiaire S-méthylé VIII par l'acide méta-chloroperbenzoïque ou par le periodate de sodium conduit au sulfoxyde correspondant qui est converti en l'intermédiaire V recherché par réaction avec le chloroformiate de trichlorométhyle.

Le procédé 3 est une variante du procédé 2 qui est appliqué à la préparation de ceux des composés V dont le benzamide intermédiaire IX, par exemple l'acide 5-méthoxybenzoïque, ne subit pas la métallation régiochimique désirée ortho-dirigée. Dans ce cas, un acide ortho-bromobenzoïque XIII est mis à réagir avec le t-butyllithium et donne par échange métal-halogène l'ortho-anion XII qui réagit alors avec le disulfure de diméthyle pour former l'intermédiaire XI. Cet acide ortho-méthylthiobenzoïque est converti à ce moment en l'intermédiaire VIII, puis en l'intermédiaire final V, comme illustré au

schéma 2.

Différentes variantes et adaptations des procédés 1-3 sont évidentes pour le spécialiste. Des exemples des procédés 1-3 comprenant la synthèse d'intermédiaires intéressants sont donnés ci-après.

Les composés de l'invention sont d'utiles agents pharmacologiques qui manifestent un effet analgésique chez les mammifères. Les épreuves in vivo ci-après (tableau 1) ont permis d'évaluer et de classer les composés de l'invention.

TABLEAU 1

Epreuves in vivo pour l'évaluation des composés de formule I

1. Réponse d'évitement conditionnée (CAR) -- Mesure de l'effet tranquillisant d'un médicament, telle que déterminée par l'atténuation de la réponse d'évitement au choc électrique chez des rats entraînés à jeun.
2. Inhibition de la létalité due à la norépinéphrine -- Un blocage adrénergique est révélateur du fait que le médicament inhibe la létalité due à la norépinéphrine qui est un agent noradrénergique.
3. Seuil de vocalisation -- Mesure de l'activité analgésique d'un médicament telle que déterminée par son aptitude à prévenir la vocalisation induite par le choc électrique chez le rat.
4. Crampes dues à la phénylquinone -- Mesure de l'activité analgésique d'un médicament telle que déterminée par son aptitude à prévenir le syndrome des crampes induites par la phénylquinone chez la souris.

De plus, les épreuves in vitro ci-après de fixation de substances radio-actives sur des récepteurs ont servi à déterminer l'affinité intrinsèque de composés de l'invention sur des sites de fixation spécifiques:

1. Fixation de la dopamine dans le tissu strié, en comparaison de la [³H]spipérone

2. Fixation α_1 -adrénergique en comparaison du [^3H]WB-4101
3. Fixation de type 2 de la sérotonine dans le tissu cortical en comparaison de la [^3H]spipérone.

D'après le profil pharmacologique établi à l'aide des épreuves ci-dessus, les composés de formule I de l'invention ont un effet analgésique suffisant pour qu'ils soient considérés comme étant des analgésiques non opiacés prometteurs. Les résultats des épreuves de fixation in vitro ci-dessus montrent que les mécanismes adrénergiques et sérotonergiques apparaissent impliqués dans la médiation de l'analgésie par ces composés.

Pour ce qui est des épreuves in vivo, les données relatives aux crampes dues à la phénylquinone et au seuil de vocalisation ont été exploitées à titre principal pour la prévision de l'effet analgésique. La plupart des composés de l'invention sont actifs au-dessous de 10 mg par kg à l'épreuve du seuil de vocalisation et au-dessous de 100 mg par kg à l'épreuve des crampes dues à la phénylquinone. La réponse d'évitement conditionnée et l'épreuve d'inhibition de la létalité due à la norépinéphrine donnent de meilleures prévisions sur l'effet antipsychotique et l'effet sédatif, respectivement. Les résultats de ces épreuves indiquent que les composés de l'invention sont peu actifs sous ces rapports, ce qui suggère une faible probabilité d'effets secondaires.

En résumé, les composés de l'invention ont des propriétés pharmacologiques les rendant intéressants comme analgésiques non opiacés. Suivant un autre aspect, l'invention a donc pour objet un procédé pour induire l'analgésie chez un mammifère requérant un tel traitement, qui comprend une administration systémique à ce mammifère, en dose analgésique efficace, d'un composé de formule I ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. Il est à prévoir que

l'administration et la posologie des composés de formule I soient semblables à celles du composé de référence nefopam (voir, par exemple Heel, et al., Drugs, 19, pages 249-267 (1980)). Les doses et leur échelonnement doivent être ajustés soigneusement suivant la bonne pratique professionnelle compte tenu de l'âge, du poids et de l'état du receveur, du mode d'administration, ainsi que de la nature et de la gravité de l'affection, mais en général la dose quotidienne sera d'environ 30 à 600 mg administrée en 1 à 3 fois par jour. Les doses sont à prévoir dans la partie inférieure de cet intervalle pour l'administration par voie parentérale et dans la partie supérieure pour l'administration par voie orale. Un effet thérapeutique suffisant peut parfois être obtenu aux doses inférieures, tandis que des doses plus importantes peuvent être requises dans d'autres cas.

Le terme "administration systémique" désigne aux fins de l'invention l'administration par voie orale, rectale ou parentérale (à savoir intramusculaire, intraveineuse ou sous-cutanée). En règle générale, pour le même effet, il faut une plus grande quantité du composé de l'invention en administration par voie orale, qui est préférée, qu'en administration par voie parentérale. Suivant la bonne pratique clinique, il est préféré d'administrer les composés de l'invention en dose faible induisant un effet analgésique sans effets secondaires nuisibles ou gênants. Comme les composés de l'invention sont des analgésiques non opiacés, ils évitent les effets secondaires typiques des opiacés et laissent de plus subsister la ressource d'être administrés en même temps que des analgésiques opiacés.

A des fins thérapeutiques, les composés de l'invention sont généralement administrés sous la forme de compositions pharmaceutiques comprenant une quantité analgésique efficace d'un composé de formule I ou d'un

sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, outre un excipient pharmaceutiquement acceptable. Les compositions pharmaceutiques se prêtant à un tel traitement contiennent une quantité majeure ou mineure, par exemple 95 à 0,5%, d'au moins un composé de l'invention, conjointement avec un excipient pharmaceutique, lequel comprend un ou plusieurs diluants, charges et adjuvants solides, semi-solides ou liquides non toxiques, inertes et pharmaceutiquement acceptables. Ces compositions pharmaceutiques sont de préférence présentées en doses unitaires, c'est-à-dire en unités physiquement distinctes contenant une quantité déterminée au préalable du principe actif correspondant à une fraction ou un multiple de la dose calculée pour exercer la réponse thérapeutique souhaitée. Les unités de dose peuvent contenir un, deux, trois ou quatre doses unitaires sinon plus ou en variante la moitié, le tiers ou le quart de la dose unitaire. Une dose unique contient de préférence une quantité suffisante pour exercer l'effet thérapeutique souhaité par administration d'une ou plusieurs unités de doses suivant la posologie déterminée au préalable, qui est habituellement de l'ensemble, de la moitié, du tiers ou du quart de la dose quotidienne s'administrant une, deux, trois ou quatre fois par jour. D'autres agents thérapeutiques peuvent être présents aussi. Les compositions pharmaceutiques qui contiennent environ 30 à 600 mg du constituant actif par dose unitaire sont préférées et sont classiquement présentées sous forme de comprimés, de pastilles à sucer, 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 ou capsules et peuvent contenir des excipients traditionnels (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 agents mouillants (par exemple du laurylsulfate de sodium). Les solutions ou suspensions d'un composé de formule I avec des véhicules pharmaceutiques courants sont utilisées comme compositions à usage parentéral, comme une solution aqueuse pour l'injection intraveineuse ou une suspension huileuse pour l'injection intramusculaire. Les compositions ayant la limpidité, la stabilité et les propriétés voulues pour l'administration parentérale sont obtenues par dissolution de 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, des polyéthylèneglycols ou des mélanges de ceux-ci. Les polyéthylèneglycols consistent en un mélange de polyéthylèneglycols non volatils habituellement liquides qui sont solubles dans l'eau et les liquides organiques et qui ont des poids moléculaires d'environ 200 à 1500.

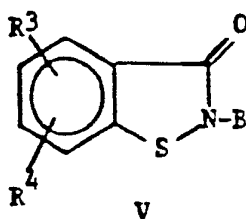
Les composés de l'invention et leurs procédés de préparation sont illustrés dans les exemples ci-après qui ne limitent pas le cadre de l'invention. Toutes les températures sont données en degrés C.

Les caractéristiques du spectre de résonance magnétique nucléaire sont exprimées par les déplacements chimiques (δ) en parties par million (ppm) en comparaison du tétraméthylsilane (TMS) comme étalon. Les aires relatives pour les différents déplacements du spectre RMN des protons correspondent au nombre d'atomes d'hydrogène dans une fonction particulière de la molécule. La multiplicité des déplacements est explicitée sous la

forme singulet large (sl), singulet (s), multiplet (m), doublet (d), doublet de doublets (dd) ou quadruplet (q). Les abréviations sont DMSO-d₆ (deutérodiméthylsulfoxyde) et CDCl₃ (deutérochloroforme) ou sont par ailleurs classiques. Le spectre infrarouge (IR) est limité au nombre 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). Les analyses élémentaires sont en pourcentages pondéraux.

Synthèse d'intermédiaires

A. Composé de formule V



EXEMPLE 1

1,2-Benzisothiazol-3(2H)-one (procédé 1)

On chauffe une dispersion d'acide 2,2'-dithio-salicylique (2017 g, 6,584 moles), de chlorure de thio-nyle (1645 g, 13,826 moles), de toluène (10 litres) et de N,N-diméthylformamide (40 ml) à environ 75° pendant 18 heures. A ce moment, tous les solides se sont dissous et on refroidit la solution foncée résultante jusqu'à 8°. Le produit de réaction cristallise et on l'isole par filtration et lavage sur le filtre avec environ 1 litre de Skelly F froid. Par séchage, on obtient 1619 g (71%) de chlorure de 2,2'-dithio-bis-benzoyle, P.F. 154-156° (P.F. Lit. 155-156°; voir I.R. Douglass et B.S. Farrah, J. Org. Chem., 26, 351-354 (1961)).

On fait barboter du chlore (239 g, 3,137 moles) dans une suspension agitée de chlorure de 2,2'-dithio-bis-benzoyle (1157 g, 3,37 moles) et de chlorure de mé-

thylène (8,46 litres). On ajoute du NH_4OH concentré (2,89 litres) sous vive agitation à la solution résultante. On agite le mélange pendant 1 heure après avoir achevé l'addition. Par filtration, on recueille un solide humide qu'on met en suspension dans environ 7 litres d'eau et qu'on acidifie par addition de HCl aqueux concentré sous vive agitation. On isole par filtration le solide qu'on lave sur le filtre avec environ 3 litres d'eau. Par séchage sous vide à 30° , on obtient 902 g (88,5%) du produit, P.F. $155,5-157^\circ$.

EXEMPLE 2

Préparation générale (procédé 2)

On met l'acide benzoïque approprié en suspension dans du chloroforme (1 ml de CHCl_3 pour 1 g d'acide) et deux gouttes de DMF. On ajoute à la température ambiante une quantité unique de chlorure de thionyle (4 équivalents molaires) et on chauffe le mélange résultant lentement jusqu'au reflux sous agitation. Le mélange gagne en limpidité à mesure que la réaction progresse, les temps de chauffage au reflux s'échelonnant normalement de 2 à 4 heures. Après achèvement de la réaction, on refroidit le mélange jusqu'à la température ambiante et on le concentre sous vide pour obtenir le chlorure d'acide benzoïque correspondant brut avec un rendement d'environ 95%. On ajoute une solution du chlorure d'acide intermédiaire dans du chlorure de méthylène (50 ml de CH_2Cl_2 pour 0,10 mole de chlorure d'acide) à une solution de triéthylamine et de t-butylamine dans le chlorure de méthylène à 0° . On laisse le mélange de réaction se réchauffer jusqu'à la température ambiante et on le met à reposer pendant environ 18 heures. On lave le mélange ensuite avec du HCl 1,5N, puis une solution de NaOH 0,5N et finalement de la saumure. Après lavage, on sèche le mélange de réaction (MgSO_4), on le filtre et on le concentre sous vide pour obtenir l'amide

brut avec un rendement d'environ 95%. On peut purifier l'amide intermédiaire (IX) par recristallisation ou distillation dans un tube à boules pour obtenir le produit purifié avec un rendement de 71-76%.

On dissout le benzamide intermédiaire (IX; 0,025-0,40 mole) dans du THF anhydre (500 ml) et on refroidit la solution à -10° dans un bain glace/acétone/sel sous agitation, sous atmosphère d'azote. On ajoute à cette solution de réaction agitée froide du n-butyllithium (2,5 équivalents molaires) goutte à goutte à un débit maintenant la température à environ -10° . Au terme de l'addition, on refroidit le mélange de réaction à -78° (bain neige carbonique/acétone) pendant 15-30 minutes. On ajoute goutte à goutte du sulfure de diméthyle fraîchement distillé (3 équivalents molaires) à un débit propre à maintenir la température au-dessous de -70° . On agite la solution de réaction froide pendant 1 heure, puis on la laisse se réchauffer lentement jusqu'à 0° , après quoi on arrête la réaction avec une solution aqueuse de 15% de NH_4Cl (2,75 équivalents molaires). On concentre ce mélange sous vide et on le soumet au partage entre du chlorure de méthylène et de l'eau. On extrait la couche aqueuse à nouveau au chlorure de méthylène et on combine les fractions organiques, on les sèche (MgSO_4), on les filtre et on les concentre sous vide pour obtenir le thiométhylbenzamide intermédiaire (VIII) brut. On peut utiliser le produit brut, recueilli avec un rendement d'environ 90%, sans autre purification ou bien on peut le purifier par chromatographie éclair (hexane/acétate d'éthyle ou hexane/chlorure de méthylène).

On dissout le thiométhylbenzamide (VIII; 0,02-0,15 mole) dans du méthanol (200-500 ml) et on ajoute la solution à du NaIO_4 aqueux 0,05N (1,15 équivalent molaire) sous agitation en atmosphère d'azote. La réac-

tion est achevée après 20 heures et on chasse alors le méthanol sous pression réduite. On extrait la phase aqueuse résultante au chlorure de méthylène et on combine ces extraits organiques qu'on sèche (MgSO_4), qu'on filtre et qu'on concentre sous vide. On purifie le solide résultant par chromatographie éclair (acétate d'éthyle), puis on le dissout dans du dichloroéthane (0,002 mole par 8 ml) et on refroidit la solution à 0° sous agitation en atmosphère d'azote. On ajoute du chloroformiate de trichlorométhyle (1 équivalent molaire) en une fois tandis qu'on agite la solution à la température ambiante pendant environ 1 heure. On ajoute une solution d'hydroxyde de sodium à 10% (5 équivalents molaires) au mélange de réaction sous vive agitation qu'on entretient pendant une durée pouvant atteindre 2 heures. On extrait le mélange ensuite au chlorure de méthylène, on combine les extraits et on les sèche (MgSO_4), puis on les filtre et on les concentre sous vide pour obtenir le V brut qu'on peut purifier par recristallisation.

EXEMPLE 3

N-t-Butyl-4-méthoxy-1,2-benzisothiazolone

On met de l'acide o-anisique (0,38 mole) en suspension dans 60 ml de CHCl_3 et 3 gouttes de DMF. On ajoute en une fois du SOCl_2 (4 équivalents molaires) à la température ambiante sous vive agitation et on chauffe le mélange de réaction ensuite au reflux. On surveille sur le spectre IR du mélange de réaction la disparition de l'absorption due au radical carbonyle d'acide carboxylique à 1740 cm^{-1} et l'apparition de l'absorption due au radical carbonyle d'acyle à 1780 cm^{-1} . La réaction apparaît achevée après 24 heures. On chasse le solvant et les réactants en excès par distillation sous vide (86 mm Hg) pour obtenir, sous la forme d'une huile, le chlorure d'o-anisyle brut avec un rendement

de plus de 95%. On refroidit le chlorure d'acide qu'on dilue avec 50 ml de CHCl_3 et qu'on ajoute goutte à goutte à une solution refroidie (glace/ H_2O) de TEA et de t-butylamine (1,2 équivalent molaire de chaque) dans 100 ml de CHCl_3 . Au terme de l'addition, on retire le bain réfrigérant et on laisse le mélange reposer à la température ambiante. On lave le mélange 3 fois avec du HCl 1,5N, 2 fois avec du NaOH 0,5N et 1 fois avec de la saumure. On sèche la couche chloroformique sur du MgSO_4 , on la filtre et on la concentre sous vide pour obtenir environ 93 g d'une huile qu'on distille au tube à boules ($110^\circ/0,3$ mm Hg). On obtient sous la forme d'une huile jaune le N-t-butyl-o-anisamide avec un rendement de 95%.

On dissout le benzamide (0,05 mole) dans 500 ml de THF anhydre et on refroidit la solution à -10° (méthanol/glace) sous azote. On ajoute goutte à goutte du n-Buli (2,5 équivalents molaires) à un débit entretenant la température de réaction entre -10° et 0° . On agite la solution pendant 30 minutes à -10° , puis on la refroidit à -75° (CO_2 /acétone) et on y ajoute du disulfure de méthyle distillé (3,0 équivalents molaires) à un débit maintenant la température entre -75° et -70° . On réchauffe le mélange de réaction froid et à -65° on ajoute une solution aqueuse à 15% de NH_4Cl (2,75 équivalents molaires). On concentre la solution sous vide, on soumet le résidu au partage entre du CH_2Cl_2 et de l'eau et on extrait la couche aqueuse 3 fois au CH_2Cl_2 . On sèche sur MgSO_4 le mélange des extraits organiques, on le filtre et on le concentre sous vide pour obtenir un solide jaune. A la CCM, le produit brut apparaît acceptable et on le recueille avec un rendement de 94% pour l'utiliser sans autre purification.

On dissout le thiométhylbenzamide (0,14 mole) dans 200 ml de CH_2Cl_2 et on l'agite à -78° (CO_2 /acétone)

sous N_2 . On ajoute goutte à goutte rapidement une solution de m-CPBA (1,2 équivalent molaire) dans 700 ml de CH_2Cl_2 . Après 1 heure, la réaction apparaît achevée à la CCM et on laisse le mélange se réchauffer jusqu'à la température ambiante. On concentre le mélange sous vide, puis on le soumet au partage entre du CH_2Cl_2 et de l'eau. On extrait le mélange 3 fois à l'eau et 3 fois avec du K_2CO_3 aqueux à 10%. On sèche la couche organique sur du K_2CO_3 , on la filtre et on la concentre sous vide pour recueillir le produit brut qu'on soumet à la chromatographie éclair (3% de MeOH dans du CH_2Cl_2). On recristallise le solide dans de l'hexane contenant 10% d'EtOAc et on recueille avec un rendement de 74% le sulfoxyde cristallin.

On dissout le sulfoxyde (0,08 mole) dans 160 ml de dichloroéthane et on chauffe la solution à 40° sous N_2 . On ajoute goutte à goutte du chloroformiate de trichlorométhyle non dilué (1 équivalent molaire). La réaction est vive et on interrompt le chauffage tandis qu'on ajoute le reste du chloroformiate à la température ambiante. On réchauffe ensuite le mélange de réaction à 70° . Après 0,5 heure, la réaction apparaît achevée à la CCM. On refroidit le mélange de réaction et on le verse dans 170 ml de NaOH aqueux à 10% et on agite le tout vivement pendant 0,5 heure. On sépare la couche de dichloroéthane et on extrait la phase aqueuse 3 fois au dichlorométhane. On sèche le mélange des phases organiques sur $MgSO_4$, on le filtre et on le concentre sous vide. On soumet le produit brut à la chromatographie éclair (40% EtOAc/60% hexane) pour obtenir, avec un rendement de 80%, la N-t-butyl-4-méthoxy-1,2-benzisothiazolone.

EXEMPLE 4

5-Méthoxy-N-t-butyl-1,2-benzisothiazol-3(2H)-one

(procédé 3)

On dissout de l'acide 2-bromo-5-méthoxybenzoïque (0,005 mole) dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre et on refroidit la solution à -78° sous agitation en atmosphère d'azote. On ajoute goutte à goutte du n-butyllithium (1,1 équivalent molaire) à un débit maintenant la température au-dessous de -70° . On refroidit ensuite l'anion insoluble jaune à -115° (bain azote liquide-éther éthylique) et on ajoute du t-butyllithium (1,4 équivalent molaire) à un débit maintenant la température au-dessous de -85° . Au terme de l'addition, on réchauffe le dianion insoluble à -75° , ce qui le rend soluble. On ajoute du disulfure de méthyle distillé à un débit maintenant la température de réaction au-dessous de -70° . La solution jaune vif devient presque incolore. On réchauffe doucement le mélange et on arrête la réaction à -40° au moyen de NH_4Cl aqueux à 15% (2,75 équivalents molaires). On chasse le tétrahydrofurane sous vide et on lave la phase aqueuse trois fois au chlorure de méthylène, puis on l'acidifie avec du HCl 6N, après quoi on l'extrait trois fois au chlorure de méthylène, on la sèche (MgSO_4), on la filtre et on la concentre sous vide en un solide blanc. D'après le spectre RMN, le solide blanc consiste en un mélange 65:35 d'acide 5-méthoxy-1,2-thiométhylbenzoïque et d'acide m-anisique, respectivement.

On reprend le mélange d'acide 5-méthoxy-1,2-thiométhylbenzoïque et d'acide m-anisique (0,095 mole sur base du composé s-méthylé) dans 80 ml de chloroforme et deux gouttes de DMF. On ajoute en une fois du chlorure de thionyle (4 équivalents molaires) et on chauffe la solution au reflux. Après 3 heures de chauffage au reflux, on refroidit le mélange de réaction jusqu'à la température ambiante et on le concentre sous vide en le mélange des chlorures d'acides benzoïques bruts qu'on convertit en le mélange des benzamides par réaction avec

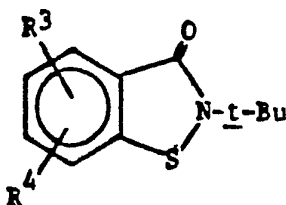
la t-butylamine comme dans l'exemple 2. A ce moment, le spectre RMN indique que le rapport du S-méthylanisamide à l'anisamide est d'environ 9:2.

On reprend le mélange de N-t-butyl-5-méthoxy-2-S-méthylbenzamide et de N-t-butylanisamide, qu'on utilise sans autre purification, (0,04 mole sur base du composé S-méthylé) dans 450 ml de méthanol et on y ajoute 420 ml de NaIO₄ aqueux 0,05 M, en atmosphère d'azote. La réaction arrive à son terme en 5 heures et on chasse le méthanol sous pression réduite. On extrait la phase aqueuse résultante au chlorure de méthylène et on combine les extraits organiques qu'on sèche (MgSO₄), qu'on filtre et qu'on concentre sous vide. On purifie le solide résultant par chromatographie éclair (acétate d'éthyle) pour obtenir le sulfoxyde intermédiaire solide avec un rendement d'environ 76%.

On fait réagir le sulfoxyde de N-t-butyl-5-méthoxy-2-S-méthyle-benzamide et du chloroformiate de trichlorométhyle suivant le mode opératoire de l'exemple 2 pour obtenir la 5-méthoxy-N-t-butyl-1,2-benzisothiazol-3(2H)-one, P.F. 92-94°.

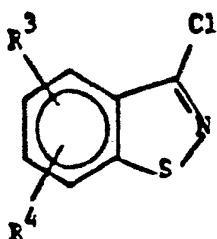
D'autres benzisothiazolones substituées qui peuvent être préparées suivant le procédé général de synthèse 2 sont indiquées au tableau 2.

TABLEAU 2
Benzisothiazolones substituées



<u>Exemple n°</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>P.F.</u>
5	4-MeO	H	141-143
6	H	6-MeO	60-63°
7	H	7-MeO	118-120°
8	H	6-Cl	115-123°
9	4-SCF ₃	H	
10	H	6-SCF ₃	
11	H	7-SCF ₃	
12	4-OH	H	
13	4-O ₂ CCH ₃	H	
14	H	6-OH	
15	H	6-O ₂ CCH ₃	
16	4-CF ₃	H	
17	H	6-CF ₃	
18	H	7-CF ₃	

B. Composés de formule IV



IV

EXEMPLE 19

3-Chloro-1,2-benzisothiazole

On chauffe à 120° en environ 2 heures un mélan-

ge de 1,2-benzisothiazole-3(2H)-one (exemple 1, 818 g, 5,414 moles) et de POCl_3 (1114 g, 7,26 moles). Le dégagement de HCl commence à environ 70° . On poursuit le chauffage à 120° pendant encore 1,5 heure. On verse la solution chaude dans 8 litres d'eau à 25° . On ne laisse pas la température excéder 50° . Après 30 minutes, on refroidit le mélange à 25° (addition de glace) et on l'extrait au chlorure de méthylène (4 litres). Par évaporation du chlorure de méthylène sous vide, on obtient une huile foncée. On extrait cette huile avec du Skelly B (3 x 1 litre et 2 x 500 ml). On ajoute du Darco G-60 (30 g) et de la Celite A-545 (20 g) à l'extrait trouble avant de filtrer. On évapore le filtrat sous vide pour recueillir 743,9 g ou 81% d'une huile jaune qui cristallise aisément. Par distillation de l'huile sous pression réduite, on obtient 707 g ou 77% d'un distillat incolore P.Eb. $80-85^\circ$ sous 0,75 Torr, qui cristallise aisément, P.F. $39-41^\circ$.

EXEMPLE 20

3-Chloro-1,2-benzisothiazoles substitués (procédé général)

On dissout la benzisothiazolone dans du dichloroéthane (0,04 mole/100 ml) et on ajoute du PCl_5 . On chauffe le mélange au reflux en surveillant l'avancement de la réaction par CCM. Si la réaction apparaît inachevée après 1 heure au reflux, on ajoute un supplément de 0,1 à 0,5 équivalent molaire de PCl_5 et on poursuit le chauffage au reflux jusqu'à épuisement du composé de départ. On refroidit le mélange de réaction et on en chasse le solvant et l'excès de réactant par distillation sous pression réduite. On soumet le résidu à la chromatographie éclair (hexane/chlorure de méthylène) pour obtenir le produit sous la forme d'un solide.

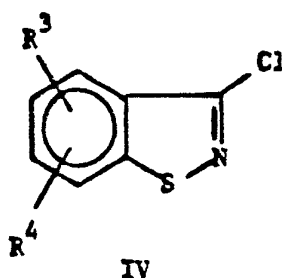
EXEMPLE 21

3-Chloro-4-méthoxy-1,2-benzisothiazole

On dissout la 4-méthoxybenzisothiazolone (0,065 mole) dans 200 ml de dichloroéthane et on ajoute du PCl_5 non dilué (1,05 équivalent molaire). On surveille par CCM l'avancement de la réaction dans le mélange qu'on chauffe au reflux. On ajoute un supplément de 0,25 équivalent molaire et 2 suppléments de 0,10 équivalent molaire de PCl_5 après 1 heure, 2,5 heures et 3 heures avant que la réaction apparaisse achevée à la CCM. On refroidit le mélange de réaction et on en chasse le solvant et l'excès de réactant par distillation sous vide. On soumet le résidu à la chromatographie éclair (30% CH_2Cl_2 /70% hexane) pour obtenir le 3-chloro-4-méthoxy-1,2-benzisothiazole avec un rendement de 60%.

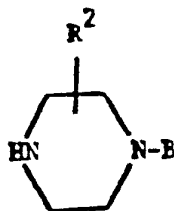
D'autres exemples de 3-chloro-1,2-benzisothiazoles qui peuvent être obtenus par le procédé général de l'exemple 20 sont donnés au tableau 3.

TABLEAU 3
3-Chlorobenzisothiazoles substitués



<u>Exemple</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Rendement (%)</u>	<u>P.F. (°C)</u>
22	4-Cl	7-MeO	-	-
23	H	7-MeO	-	-
24	H	6-MeO	94	80-83
25	H	6-Cl	95	99-101
26	4-MeO	H	98	-
27	5-MeO	H	-	-
28	5-OH	H	-	-
29	5-MeO	6-Cl	-	-
30	5-MeO	6-MeO	-	-

C. Composés de formule III



III

EXEMPLE 31

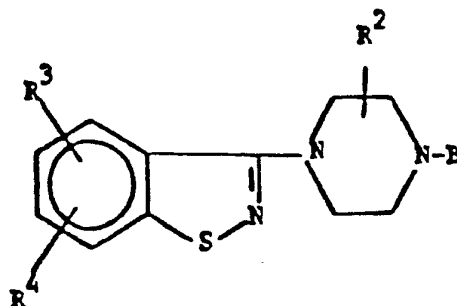
t-Butyloxy-carbonylpipérazine

On mélange de la benzylpipérazine (0,15 mole) et du K_2CO_3 pulvérisé (0,62 équivalent molaire) dans 200 ml d'un mélange 1:1 dioxane/eau et on agite le tout mécaniquement sous refroidissement à 0°. On ajoute le pyrocarbonate (1,12 équivalent molaire) et on agite le mélange de réaction pendant 1 heure au froid, puis 18 heures à la température ambiante. On chasse le dioxane sous vide et on extrait la phase aqueuse 3 fois au chlorure de méthylène, on la sèche ($MgSO_4$), on la filtre et on la concentre sous vide en une huile qu'on recueille avec un rendement brut d'environ 95%. On répartit l'huile en deux fractions égales et on dissout chacune dans de l'éthanol absolu chaud (150 ml) et de l'acide acétique glacial (2,1 équivalents molaires), puis on ajoute 4,1 g de palladium sur carbone comme catalyseur dans un appareil d'hydrogénation de Parr. On hydrogène le mélange sous une pression initiale de H_2 d'environ 380 kPa jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène. On filtre le mélange sur de la Célite qu'on rince avec une abondante quantité d'éthanol absolu, puis on le concentre pour recueillir le produit solide avec un rendement de 84%.

L'application de ce procédé aux benzylpipérazines convenablement substituées sur le cycle pipérazine conduit aux t-butyloxy-carbonylpipérazines souhaitées où

R² représente autre chose qu'un atome d'hydrogène.

D. Composés de formule II



II

EXEMPLE 32

1-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)pipérazine

On introduit dans un flacon pour aspiration de 4 litres de la pipérazine anhydre (1582 g, 18,36 moles) puis du 3-chloro-1,2-benzisothiazole fondu (exemple 8, 622 g, 3,672 moles). On bouche le flacon à l'aide d'un bouchon en caoutchouc avec ligature en fil métallique et, au moyen d'une ligature en fil métallique, on adapte au tube latéral une petite longueur de tube à vide. On fait le vide (à la trompe) dans le ballon et au moyen d'une pince, on ferme le tube à vide. On chauffe l'appareil ensuite à l'étuve à 125° en le secouant de temps à autre à mesure que la fusion progresse. Après 24 heures à cette température, on verse la masse fondue orange dans 4,8 litres d'un mélange de glace pilée et d'eau. On ajoute en une fois l'équivalent de NaOH à 50% (293 g, 3,672 moles). On extrait le mélange au chlorure de méthylène et on lave les extraits à l'eau. Par concentration sous vide, on obtient 734 g d'un produit brut qu'on recristallise dans 1800 ml d'éthanol bouillant pour recueillir 548 g soit 68% du produit, P.F. 88-90°.

EXEMPLE 33

3-(1-Pipérazinyl)-1,2-benzisothiazoles substitués

Cette synthèse se fait au moyen du 3-(t-butyloxycarbonylpipérazine)-benzisothiazole intermédiaire

re avec élimination ultérieure du radical t-BOC protecteur.

On dissout de la t-butyloxycarbonylpipérazine (exemple 15, 2,5 équivalents molaires) dans du tétrahydrofurane anhydre (0,01-0,02 mole/90 ml) et on refroidit la solution à -78° en atmosphère d'azote sous agitation. On ajoute du n-butyllithium (2,5 équivalents molaires) à un débit maintenant la température au-dessous de -70° . On ajoute le 3-chloro-1,2-benzisothiazole dans du tétrahydrofurane (1 équivalent molaire/60 ml) goutte à goutte de façon à maintenir la température au-dessous de -70° . Au terme de l'addition, on réchauffe la solution à 0° et on arrête la réaction au moyen de NH_4Cl aqueux à 15% (2,75 équivalents molaires). Après concentration sous vide, on extrait le résidu au chlorure de méthylène et on lave l'extrait avec du HCl 0,5N, on le sèche (MgSO_4), on le filtre et on le concentre sous vide en un semi-solide qu'on soumet à la chromatographie éclair (hexane/acétate d'éthyle). Ces 3-(t-BOC-pipérazinyl)benzisothiazoles intermédiaires sont généralement obtenus avec un rendement de 73 à 90%.

Pour éliminer le radical t-BOC protecteur, on reprend le t-BOC-pipérazinylbenzisothiazole approprié dans le minimum d'éthanol absolu chaud et on l'acidifie avec du HCl éthanolique 5N (5 équivalents molaires), puis on chauffe le mélange à 90° pendant 0,5 heure. Après refroidissement, on chasse le solvant sous vide et on recristallise le produit brut dans l'éthanol absolu pour le recueillir avec un rendement de 40 à 60%.

EXEMPLE 34

Chlorhydrate de 4-méthoxy-1,2-benzisothiazol-3-yl-pipérazine

On dissout de la t-butyloxycarbonylpipérazine (0,04 mole) dans 150 ml de tétrahydrofurane anhydre et

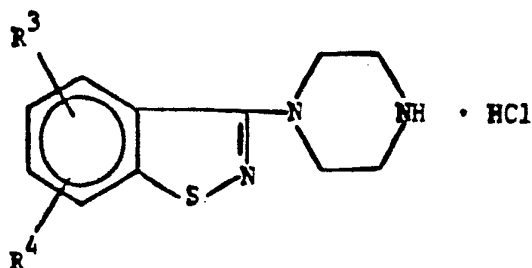
on refroidit la solution à -78° sous azote. On ajoute du n -BuLi (0,04 mole) à un débit maintenant la température au-dessous de -65° . Après 10 minutes, on ajoute le 4-méthoxy-3-chloro-1,2-benzisothiazole (0,016 mole) dans 60 ml de tétrahydrofurane goutte à goutte en maintenant la température au-dessous de -70° . La réaction surveillée par CCM apparaît immédiatement achevée. On retire le bain de glace et on ajoute du NH_4Cl aqueux à 15% (0,044 mole). On concentre le mélange sous vide et on reprend le résidu dans du chlorure de méthylène, puis on le lave une fois à l'eau et une fois à l'acide chlorhydrique 0,5N froid. On sèche le chlorure de méthylène sur du MgSO_4 , on le filtre et on le concentre sous vide pour obtenir le produit brut qu'on soumet à la chromatographie éclair (3:1 hexane/EtOAc) pour obtenir, avec un rendement de 73%, le composé recherché.

On reprend le butyloxycarbonylpipérazine-benzisothiazole (0,012 mole) dans de l'éthanol absolu chaud et on l'acidifie avec du HCl éthanolique (5 équivalents molaires). On agite la solution à 90° pendant 30 minutes. On refroidit le mélange et on en chasse le solvant sous vide. On recristallise le solide brut dans l'éthanol absolu pour obtenir, avec un rendement de 62%, le chlorhydrate de 4-méthoxy-1,2-benzisothiazol-3-yl-pipérazine.

Des exemples d'autres produits qui peuvent être obtenus par le procédé de l'exemple 33 sont donnés au tableau 4.

TABLEAU 4

3-(1-Pipérazinyl)-benzisothiazoles substitués de formule I (sous forme des chlorhydrates)



Ex.	R ³	R ⁴	Rendement (%)	P.F. (°C)
35	H	7-MeO	40	286-290
36	4-Cl	7-MeO	37	271-274
37	H	6-MeO	43	246-250
38	4-Me	H	62	240-247
39	5-MeO	6-MeO		
40	5-MeO	6-Cl		
41	4-CF ₃	H		

Synthèse de produits

EXEMPLE 42

3-(4-Ethyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole

On ajoute à du 3-(1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole (5,0 g, 0,023 mole) dans 25 ml d'acétonitrile, de la N,N-diisopropyléthylamine (3,2 g, 0,025 mole) et du bromoéthane (2,6 g, 0,024 mole) à 20°. On chauffe le mélange au reflux pendant environ 3 heures et on le concentre ensuite sous vide, puis on reprend le résidu dans du K₂CO₃ aqueux à 5% et on exécute une chromatographie éclair avec du méthanol à 5% dans le chlorure de méthylène. On concentre les fractions sous vide pour obtenir 4,6 g (0,02 mole, 81%) d'un produit huileux. On convertit ce produit huileux en le chlorhydrate solide par réaction d'une solution éthanolique avec du HCl éthanolique. Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient un solide blanc, P.F. 230-232°.

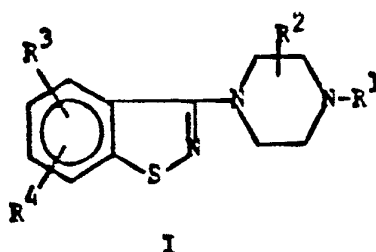
Analyse pour $C_{13}H_{17}N_3S.HCl.H_2O$

calculé C, 51,90; H, 6,37; N, 13,97%

trouvé C, 51,65; H, 6,60; N, 14,15%

Suivant le mode opératoire de l'exemple 22, ou une variante appropriée de celui-ci, on peut préparer aisément les différents composés de formule I. D'autres exemples de ces composés sont donnés au tableau 5.

TABLEAU 5
Composés de formule I






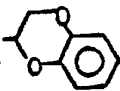


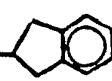
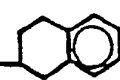


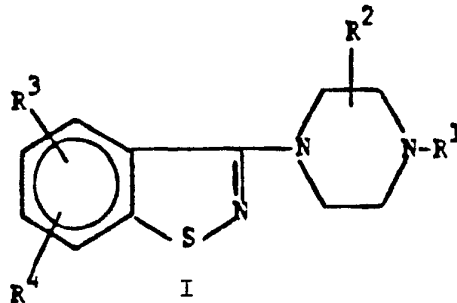
<u>Ex.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Formule</u>	<u>P.F. (°C)</u>
43	-CH ₃	H	H	H	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ S.HCl	250-252
44	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ S.HCl	222-224
45	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ S.HCl	209-211
46		3-Me	H	H	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ S.HCl	98-100
47	-(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	H	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ S.HCl	203-204
48	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ S.HCl	260-263
49	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	H	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ S.HCl	231-233
50	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H	H	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ S.HCl	215-217
51	-CH ₂ 	H	H	H	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ S.HCl	243-244
52		H	H	H	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ S.0,1 H ₂ O	134-135
53	-CH ₂ Ph	H	H	H	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ S.HCl	226-228
54	-(CH ₂) ₃ Ph	H	H	H	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ S	107-109
55	-(CH ₂) ₂ OPh	H	H	H	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ OS	95-95,5

TABLEAU 5 (suite)

Ex.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Formule	P.F. (°C)
56	-(CH ₂) ₄ OPh	H	H	H	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ OS.HCl	181-182
57	-CH ₂ -CH ₂ - 	H	H	H	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S.HCl	206-220
58		H	H	H	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ S	98-100
59		H	H	H	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ S.HCl	280-290
60		H	H	H	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ S	139-141
61		H	H	H	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ S	114-118
62		2-Me	5-MeO	6-Cl		
63		H	H	6-CF ₃		

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

1 - Composé de formule I



où R¹ représente un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur en C₁₋₆ en chaîne droite ou ramifiée, alcényle inférieur, cycloalcoyle inférieur, cyclo(alcoyl inférieur)alcoylène inférieur, phénylalcoylène inférieur, phénoxy-alcoylène inférieur, phénylcycloalcoyle inférieur ou benzodioxan-2-yl-alcoylène inférieur, avec la restriction que R¹ ne représente pas un atome d'hydrogène lorsque R², R³ et R⁴ représentent tous des atomes d'hydrogène,

R² représente un radical alcoyle inférieur ou atome d'hydrogène et

R³ et R⁴ sont choisis indépendamment parmi les atomes d'hydrogène et radicaux alcoyle inférieur, acyloxy inférieur, alcoxy inférieur, alcoylthio inférieur, halogéno, hydroxyle et trifluorométhyle, ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

2 - Composé suivant la revendication 1, dans lequel la restriction est que R¹ ne représente pas un atome d'hydrogène lorsque R² et R³ représentent des atomes d'hydrogène et R⁴ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène.

3 - Composé suivant la revendication 1, dans lequel R¹ compte 4 atomes de carbone ou davantage.

4 - Composé suivant la revendication 1, dans lequel les radicaux alcoyle inférieur, alcényle infé-

rieur, cycloalcoyle inférieur et alcoylène inférieur représentés par R^1 comptent 4 à 6 atomes de carbone.

5 - Composé suivant la revendication 1, dans lequel R^1 représente un radical cycloalcoyle.

6 - Composé suivant la revendication 1, dans lequel R^1 représente un radical cycloalcoyle en C_{3-6} .

7 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-(4-éthyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole.

8 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole.

9 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-(4-propyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole.

10 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-(4-butyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole.

11 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-(4-cyclopentyl-3-méthyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole.

12 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-(4-pentyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole.

13 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-[4-(1-méthyléthyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole.

14 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-[4-(3-méthylbutyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole.

15 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-[4-(2-propényl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole.

16 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-[4-(cyclopropylméthyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole.

17 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-(4-cyclopentyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole.

18 - Composé suivant la revendication 1, qui

est le 3-[4-(phénylméthyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole.

19 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-[4-(2-phényléthyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole.

20 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-[4-(2-phénoxyéthyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole.

21 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-[4-(4-phénoxybutyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole.

22 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-[4-[(1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole.

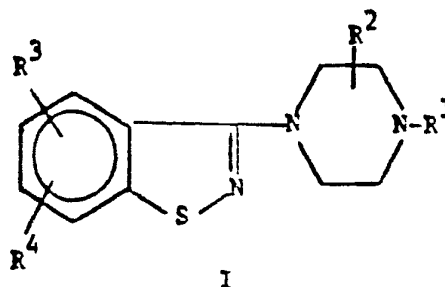
23 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-(4-cyclohexyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole.

24 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-[4-(2-indanyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole.

25 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-[4-(1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole.

26 - Composé suivant la revendication 1, qui est le 3-[4-(2-méthylcyclohexyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole.

27 - Procédé pour exercer un effet analgésique chez un mammifère dont l'état nécessite l'analgésie, caractérisé par l'administration systémique à ce mammifère, en quantité analgésique efficace mais non toxique, d'un composé de formule I



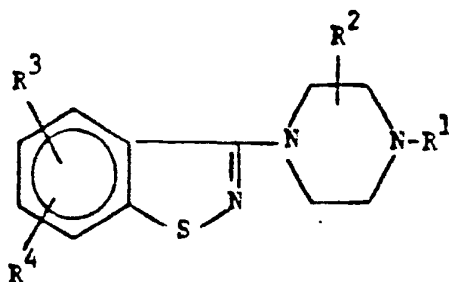
où R^1 représente un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur en C_{1-6} en chaîne droite ou ramifiée, alcé-nyle inférieur, cycloalcoyle inférieur, cyclo(alcoyl inférieur)alcoylène inférieur, phénylalcoylène infé-rieur, phénoxy-alcoylène inférieur, phénylcycloalcoyle inférieur ou benzodioxan-2-yl-alcoylène inférieur,

R^2 représente un radical alcoyle inférieur ou atome d'hydrogène et

R^3 et R^4 sont choisis indépendamment parmi les atomes d'hydrogène et radicaux alcoyle inférieur, acyloxy inférieur, alcoxy inférieur, alcoylthio inférieur, halogéno, hydroxyle et trifluorométhyle, ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement accep-table de ce composé.

28 - Procédé suivant la revendication 27, caractérisé en ce que le composé de formule 1 est tel que R^1 représente un radical cycloalcoyle.

29 - Composition pharmaceutique sous forme de dose unitaire propre à l'administration systémique à un mammifère, caractérisée en ce qu'elle comprend un excipient pharmaceutique et environ 30 à 600 mg d'un composé de formule I



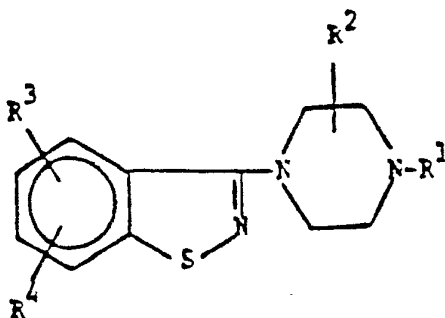
I

où R^1 représente un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur en C_{1-6} en chaîne droite ou ramifiée, alcényle inférieur, cycloalcoyle inférieur, cyclo(alcoyl inférieur)alcoylène inférieur, phénylalcoylène inférieur, phénoxy-alcoylène inférieur, phénylcycloalcoyle inférieur ou benzodioxan-2-yl-alcoylène inférieur,

R^2 représente un radical alcoyle inférieur ou atome d'hydrogène et

R^3 et R^4 sont choisis indépendamment parmi les atomes d'hydrogène et radicaux alcoyle inférieur, acyloxy inférieur, alcoxy inférieur, alcoylthio inférieur, halogéno, hydroxyle et trifluorométhyle, ou d'un sel, d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

30 - Procédé de préparation d'un composé de formule I



I

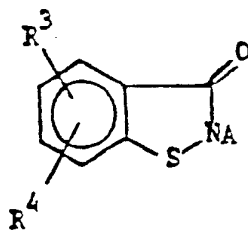
où R^1 représente un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur en C_{1-6} en chaîne droite ou ramifiée, alcényle inférieur, cycloalcoyle inférieur, cyclo(alcoyl inférieur)alcoylène inférieur, phénylalcoylène infé-

rieur, phénoxy-alcoylène inférieur, phénylcycloalcoyle inférieur ou benzodioxan-2-yl-alcoylène inférieur, avec la restriction que R^1 ne représente pas un atome d'hydrogène lorsque R^2 , R^3 et R^4 représentent tous des atomes d'hydrogène,

R^2 représente un radical alcoyle inférieur ou atome d'hydrogène et

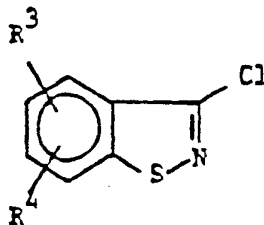
R^3 et R^4 sont choisis indépendamment parmi les atomes d'hydrogène et radicaux alcoyle inférieur, acyloxy inférieur, alcoxy inférieur, alcoylthio inférieur, halogéno, hydroxyle et trifluorométhyle, caractérisé en ce que:

(1) on fait réagir une 1,2-benzisothiazol-3-(2H)-one de formule V



V

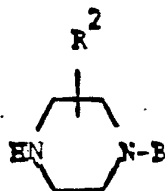
avec un agent de chloration fort, par exemple POCl_3 ou PCl_5 , pour former un 3-chloro-1,2-benzisothiazole de formule IV,



IV

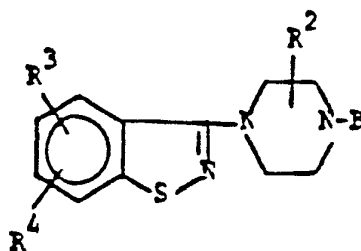
où R^3 et R^4 sont tels que définis ci-dessus et A représente, par exemple, un atome d'hydrogène ou radical t-butyle;

(2) on fait réagir ce composé de formule IV avec un intermédiaire approprié de formule III



III

où R^2 est tel que défini ci-dessus et B représente un atome d'hydrogène ou radical t-butyloxycarbone, pour former un 3-(1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole intermédiaire de formule II

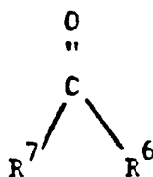


II

où R^2 , R^3 , R^4 et B sont tels que définis ci-dessus, et (3) on convertit ce composé de formule II en le composé de formule I.

31 - Procédé suivant la revendication 30, caractérisé en ce que le stade 3 est exécuté par alcoylation du composé de formule II au moyen du composé R^1X où R^1 est tel que défini ci-dessus et X représente un radical partant typique, par exemple halogénure, tosylate, mésylate etc., pour former le composé de formule I.

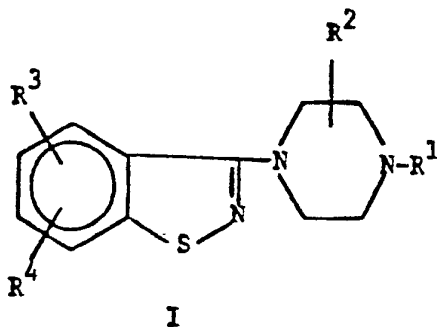
32 - Procédé suivant la revendication 30, caractérisé en ce que le stade 3 est exécuté par amination réductrice du composé de formule II au moyen d'un composé carbonylé de formule XX



XX

où $\text{R}^5\text{-CH-R}^6$ en sa totalité est R^1 , où R^5 représente un atome d'hydrogène ou radical alcoyle, aralcoyle ou aryloxyalcoyle et R^6 représente un radical alcoyle, aralcoyle ou aryloxyalcoyle, pour donner un composé de formule I.

33 - Composé pharmaceutique de formule I



où R^1 représente un atome d'hydrogène ou radical alcoyle inférieur en C_{1-6} en chaîne droite ou ramifiée, alcényle inférieur, cycloalcoyle inférieur, cyclo(alcoyl inférieur)alcoylène inférieur, phénylalcoylène inférieur, phénoxy-alcoylène inférieur, phénylcycloalcoyle inférieur ou benzodioxan-2-yl-alcoylène inférieur, avec la restriction que R^1 ne représente pas un atome d'hydrogène ou radical méthyle lorsque R^2 , R^3 et R^4 représentent tous des atomes d'hydrogène,

R^2 représente un radical alcoyle inférieur ou atome d'hydrogène et

R^3 et R^4 sont choisis indépendamment parmi les atomes d'hydrogène et radicaux alcoyle inférieur, acyloxy inférieur, alcoylthio inférieur, halogéno, hydroxyle et trifluorométhyle, ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement accep-

table de ce composé,

à utiliser comme médicament pour le traitement de patients nécessitant une analgésie sans opiacé.

34 - Procédé suivant l'une quelconque des revendications 30 à 32, caractérisé en ce que le produit est l'un quelconque des composés suivants:

- (a) 3-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole,
- (b) 3-(4-propyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole,
- (c) 3-(4-butyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole,
- (d) 3-(4-cyclopentyl-3-méthyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole,
- (e) 3-(4-pentyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole,
- (f) 3-[4-(1-méthyléthyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole,
- (g) 3-[4-(3-méthylbutyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole,
- (h) 3-[4-(2-propényl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole,
- (i) 3-[4-(cyclopropylméthyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole,
- (j) 3-(4-cyclopentyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole,
- (k) 3-[4-(phénylméthyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole,
- (l) 3-[4-(2-phényléthyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole,
- (m) 3-[4-(2-phénoxyéthyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole,
- (n) 3-[4-(4-phénoxybutyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole,
- (o) 3-[4-[(1,4-benzodioxan-2-yl)méthyl]-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole,
- (p) 3-(4-cyclohexyl-1-pipérazinyl)-1,2-benzisothiazole,
- (q) 3-[4-(2-indanyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole,
- (r) 3-[4-(1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benzisothiazole, ou

(s) 3-[4-(2-méthylcyclohexyl)-1-pipérazinyl]-1,2-benz-
isothiazole.