

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

①1 N° de publication : **2 633 928**
 (à n'utiliser que pour les
 commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **88 09218**

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 D 417/06, 513/04; A 61 K 31/425 // (C 07 D 417/06, 209:00, 275:00, 211:70) (C 07 D 417/06, 275:00, 295:02, 213:06) (C 07 D 417/06, 275:00, 295:02, 277:00) (C 07 D 417/06, 275:00, 295:02).

⑫ **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION** A1

②2 Date de dépôt : 7 juillet 1988.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 2 du 12 janvier 1990.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : RHONE-POULENC SANTE. — FR.

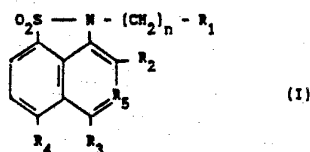
⑦2 Inventeur(s) : Marie-Thérèse Comte; Jean-Luc Malleron; Jean-François Peyronel; Alain Truchon.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Rhône-Poulenc Interservices, Brevets Pharma.

⑤4 Dérivés de (aza)naphthalenesultame, leurs procédés de préparation et les médicaments les contenant.

⑤7 Composés de formule



dans laquelle :

- n est un nombre entier égal à 2, 3 ou 4.
- R₁ représente :
 - un radical tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1 substitué en position -4 par un radical indolyl-3, phényle ou phényle substitué par un atome d'halogène ou un radical hydroxy ou méthoxy,
 - un radical pipérazinyl-1 substitué en position -4 par un radical pyridyl-2, phényle ou phényle substitué par un radical méthoxy, alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, hydroxy, amino, nitro, benzisothiazol-1,2 yl-3, benzisoxazol-1,2 yl-3 ou un atome d'halogène,
 - un radical pipéridyl-1 substitué en position -4 par un radical fluoro-4 benzoyle, bis(fluoro-4 phényl) méthylène ou par un ou deux radicaux phényle, et

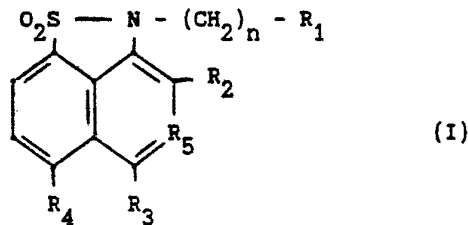
— soit R₂ et R₃ identiques représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène et R₄ représente un atome d'hydrogène ou R₂ et R₄ représentent un atome d'hydrogène et R₃ représente un atome d'halogène ou un radical acétylamino ou R₂ et R₃ représentent un atome d'hydrogène et R₄ représente un atome d'halogène et R₅ représente un groupe =CH-.

— soit R₂, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène et R₅ représente un atome d'azote.
 leurs sels, leurs procédés de préparation et les médicaments les contenant.

FR 2 633 928 - A1

D

La présente invention concerne des dérivés de (aza)naph-
talènesultame de formule :



5 leurs sels, leurs procédés de préparation et les médicaments qui
les contiennent.

Dans la formule (I),

- n est un nombre entier égal à 2, 3 ou 4,

- R₁ représente :

10 - un radical tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1 substitué en
position -4 par un radical indolyl-3, phényle ou phényle substitué
par un atome d'halogène (fluor, chlore, brome) ou un radical
hydroxy ou méthoxy,

15 - un radical pipérazinyl-1 substitué en position -4 par
un radical pyridyl-2, phényle ou phényle substitué par un radical
méthoxy, alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, hydroxy, amino,
nitro, benzisothiazol-1,2 yl-3, benzisoxazol-1,2 yl-3 ou un atome
d'halogène (fluor, chlore, brome),

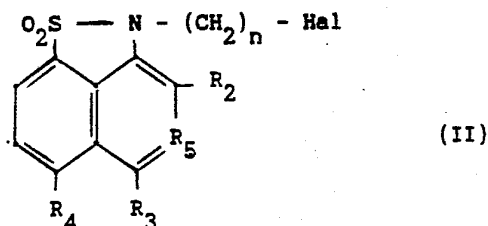
20 - un radical pipéridyl-1 substitué en position -4 par un
radical fluoro-4 benzoyle, bis(fluoro-4 phényl) méthylène ou par un
ou deux radicaux phényle et

25 - soit R₂ et R₃ identiques représentent un atome d'hydrogène ou
d'halogène (chlore, brome, iode) et R₄ représente un atome d'hydro-
gène ou R₂ et R₄ représentent un atome d'hydrogène et R₃ représente
un atome d'halogène (chlore, brome, iode) ou un radical acétylamino
ou R₂ et R₃ représentent un atome d'hydrogène et R₄ représente un
atome d'halogène (chlore, brome, iode) et R₅ représente un groupe
=CH-,

- soit R₂, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène et R₅ repré-
sente un atome d'azote.

30 L'invention concerne également les sels des composés de
formule (I) avec les acides minéraux ou organiques.

Les composés de formule (I) dans laquelle n , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont les significations mentionnées précédemment sous réserve que R_1 ne peut pas être un radical aminophényl-4 pipérazinyl-1, peuvent être préparés par action d'un dérivé halogéné de formule :



dans laquelle n , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène (chlore, brome, iode) sur un composé de formule :



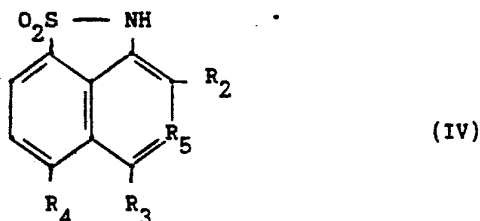
dans laquelle R_1 a les mêmes significations que dans la formule (I) sous réserve que R_1 ne peut pas être un radical aminophényl-4 pipérazinyl-1 ou un sel d'un tel composé avec un acide.

15 Cette réaction s'effectue généralement en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin ou d'une base organique comme le diaza-1,8 bicyclo[5.4.0] undécène-7, le diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nonène-5 ou la triéthylamine éventuellement en présence d'iodure de sodium, dans un solvant organique tel que le benzène, le toluène, le diméthylformamide, l'acétonitrile, le tétrahydro-
20 furanne ou l'acétone, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

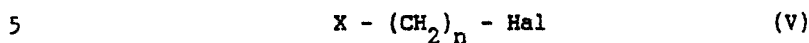
Les dérivés halogénés de formule (II) pour lesquels

- R_5 représente un groupe =CH- et
 - soit R_2 , R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène,
 - 25 - soit R_2 et R_4 représentent un atome d'hydrogène et R_3 représente un atome d'halogène,
 - soit R_2 et R_3 représentent un atome d'hydrogène et R_4 représente un atome d'halogène,
- ou bien R_5 représente un atome d'azote et R_2 , R_3 et R_4 représen-
30 tent un atome d'hydrogène,

peuvent être préparés par action d'un composé de formule :



dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont les mêmes significations que précédemment, sur un composé de formule :

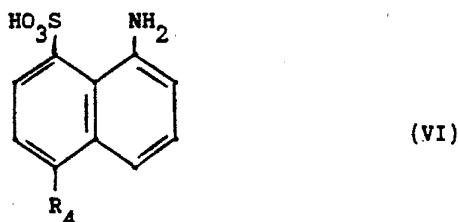


dans laquelle n et Hal ont les mêmes significations que dans la formule (II) et X représente un atome d'halogène (chlore, brome, iode).

10 Cette réaction s'effectue, de préférence, en présence d'une base telle qu'un hydrure de métal alcalin, dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

15 Les composés de formule (IV) pour lesquels R_5 représente un groupe =CH-, R_2 et R_4 représentent un atome d'hydrogène et R_3 représente un atome d'halogène, peuvent être préparés par application ou adaptation des méthodes décrites par A. MUSTAFA et al., Arch. Pharm., 298, 741 (1965).

20 Les composés de formule (IV) pour lesquels R_5 représente un groupe =CH-, R_2 et R_3 représentent un atome d'hydrogène et R_4 représente un atome d'halogène, peuvent être préparés par cyclisation d'un composé de formule :



dans laquelle R_4 a les mêmes significations que précédemment.

Cette cyclisation s'effectue, par exemple, au moyen d'oxychlorure de phosphore, à la température d'ébullition du milieu réactionnel par adaptation de la méthode décrite par F. DANNERTH, J. Am. Chem. Soc., 29, 1319 (1907).

5 Les composés de formule (VI) peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par P. FRIEDLANDER et al., Chem. Ber., 55B, 45 (1922).

Le composé de formule (IV) pour lequel R_5 représente un atome d'azote peut être obtenu par cyclisation du bromo-4 isoqui-
10 noly-5 sulfonamide.

Cette cyclisation s'effectue, de préférence, au moyen d'une base comme un hydrure de métal alcalin, dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébulli-
15 tion du solvant.

Le bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonamide peut être préparé par action de l'ammoniac sur le chlorure de bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonyle, de préférence, au sein du tétrahydrofurane, à une température variant de -50°C à 20°C.

20 Le chlorure de bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonyle peut être préparé par action de nitrite de sodium sur l'amino-5 bromo-4 isoquinoléine en présence d'acide chlorhydrique à une température voisine de 0°C puis de dioxyde de soufre dans l'acide acétique en présence de chlorure cuivreux à une température voisine de 20°C.

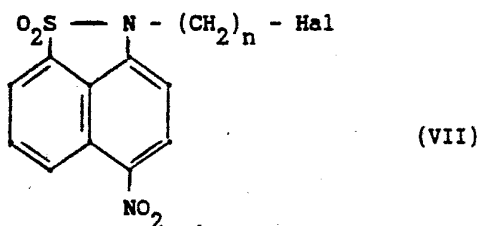
25 L'amino-5 bromo-4 isoquinoléine peut être obtenue par réduction de la bromo-4 nitro-5 isoquinoléine. Cette réduction est effectuée, de préférence, au moyen de chlorure stanneux et d'acide chlorhydrique à la température d'ébullition du mélange réactionnel.

30 La bromo-4 nitro-5 isoquinoléine peut être préparée par application de la méthode décrite par M. D. NAIR et coll., Indian J. Chem. Soc., 5, 224 (1967).

35 Les dérivés halogénés de formule (II) pour lesquels R_5 représente un groupe =CH-, R_2 et R_4 représentent un atome d'hydrogène et R_3 représente un radical acétylamino peuvent être préparés par N-acétylation des amines correspondantes.

L'acétylation peut être effectuée au moyen d'anhydride acétique, en présence d'acétate de métal alcalin, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les amines correspondantes peuvent être obtenues par
5 réduction d'un dérivé de formule :



dans laquelle n et Hal ont les mêmes significations que dans la formule (II).

10 Cette réduction s'effectue par exemple au moyen de chlorure de nickel et de borohydrure de sodium, dans un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température voisine de 0°C.

Les dérivés nitrés de formule (VII) peuvent être obtenus par nitration d'un composé de formule (II) dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène et R_5 représente un groupe
15 =CH-.

Cette nitration s'effectue, de préférence, au moyen d'acide nitrique, à une température voisine de 0°C.

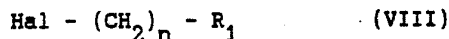
Les dérivés halogénés de formule (II) pour lesquels R_5 représente un groupe =CH-, R_2 et R_3 représentent un atome d'halo-
20 gène et R_4 représente un atome d'hydrogène et ceux pour lesquels R_2 et R_4 représentent un atome d'hydrogène et R_3 représente un atome d'halogène, peuvent être obtenus par halogénéation d'un composé de formule (II) dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène et R_5 représente un groupe =CH- puis séparation
25 éventuelle du dérivé monohalogéné et du dérivé dihalogéné.

L'halogénéation peut être effectuée par des méthodes connues telles celles décrites par F. DANNERTH, J. Am. Chem. Soc., 29, 1319 (1907), Th. ZINCKE, Ann. Chem., 411, 195 (1916), A. MUSTAFA et al., Arch. Pharm., 298, 741 (1965).

Les composés de formule (III) sont commercialisés ou peuvent être préparés par application ou adaptation des méthodes décrites dans les exemples ou des méthodes décrites par R. L. DUNCAN et al., J. Med. Chem., 13, 1 (1970) ; D. K. YUNK, J. Med. Chem., 21, 1301 (1978) ; L. NEDELEC, Eur. J. Med. Chem., 22, 33 (1987) ; J. P. YEVICH et al, J. Med. Chem., 29, 3, 359 (1986) et dans les demandes de brevet DE 2 139 084 et EP 110 435.

Les composés de formule (I) dans laquelle

- soit R_5 représente un groupe =CH-, R_2 , R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène ou R_2 et R_4 représentent un atome d'hydrogène et R_3 représente un atome d'halogène ou R_2 et R_3 représentent un atome d'hydrogène et R_4 représente un atome d'halogène,
 - soit R_5 représente un atome d'azote et R_2 , R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène,
- exceptés ceux pour lesquels R_1 est un radical aminophényl-4 pipérazinyl-1 peuvent également être préparés par action d'un composé de formule (IV) dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont les significations mentionnées précédemment sur un dérivé de formule :



dans laquelle n et R_1 ont les mêmes significations que dans la formule (I) sous réserve que R_1 ne peut pas être un radical aminophényl-4 pipérazinyl-1 et Hal représente un atome d'halogène (chlore, brome).

Cette réaction s'effectue généralement en présence d'une base telle qu'un hydrure de métal alcalin, un hydroxyde de métal alcalin ou un carbonate de métal alcalin, dans un solvant organique tel que l'acétonitrile, le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane ou en présence d'un hydroxyde de métal alcalin en milieu aqueux ou hydroorganique, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

Les dérivés de formule (VIII) peuvent être préparés par action d'un dihalogénure d'alkyle de formule (V) sur un composé de formule (III).

Cette réaction s'effectue généralement en présence d'un carbonate de métal alcalin ou d'une amine tertiaire, dans un solvant organique tel que l'acétonitrile, à une température voisine de 20°C.

5 Les composés de formule (I) pour lesquels R_1 est un radical aminophényl-4 pipérazinyl-1 peuvent être obtenus par réduction des composés de formule (I) pour lesquels R_1 est un radical nitro-phényl-4 pipérazinyl-1.

10 Cette réduction s'effectue généralement au moyen de chlorure stanneux et de borohydrure de sodium dans un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol en présence d'eau, à une température comprise entre 20°C et 70°C.

15 Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les composés de formule (I), sous forme de base libre, peuvent être transformés en sel d'addition avec les acides par action d'un acide dans un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un solvant chloré ou un éther.

20 Les composés de formule (I) et leurs sels présentent des propriétés intéressantes. Ces composés possèdent des propriétés antagonistes de la sérotonine (récepteurs $5HT_2$) et sont donc utiles pour le traitement des affections où la sérotonine est impliquée et notamment les affections du système nerveux central, du système
25 cardiovasculaire et les troubles gastrointestinaux.

Ces composés sont, en particulier, utiles pour le traitement de l'anxiété, des troubles du sommeil, de la dépression, des psychoses et notamment de la schizophrénie, de la migraine, de l'asthme, de l'hypertension et de l'urticaire, comme analgésiques
30 et comme inhibiteurs de l'aggrégation plaquettaire.

L'affinité des composés de formule (I) pour les sites récepteurs centraux à sérotonine (type S_2) a été déterminée selon une technique inspirée de celle de J. E. LEYSEN et al., Mol. Pharmacol., 21, 301 (1982) qui consiste à mesurer l'affinité des produits pour les sites de liaison de la kétansérine tritiée. Dans ce
35 test, la CI_{50} des composé de formule (I) est inférieure à 20 nM.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. leur DL₅₀ est généralement supérieure à 100 mg/kg par voie orale chez la souris en administration unique.

Sont particulièrement intéressants les composés de formule (I) dans laquelle n est égal à 3, R₂, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène, R₅ représente un groupe =CH- et R₁ représente un radical tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1 substitué en position -4 par un radical phényle ou fluoro-4 phényle, un radical pipérazinyl-1 substitué en position -4 par un radical pyridyl-2 ou phényle substitué en position -4 par un radical hydroxy ou un atome d'halogène ou un radical pipéridyl-1 substitué en position -4 par un radical phényle ainsi que leurs sels.

Sont d'un intérêt particulier les produits suivants :

- 15 - [((fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1
- [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1
- [((fluoro-4 phényl)-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1
- 20 - [((pyridyl-2)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1
- [(phényl-4 pipéridino-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1
- [((hydroxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1.
- 25

Pour l'emploi thérapeutique, il peut être fait usage des composés de formule (I) tels quels ou à l'état de sels pharmaceutiquement acceptables.

Comme sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrates, sulfates, nitrates, phosphates, ou organiques tels que acétates, propionates, succinates, benzoates, fumarates, maléates, méthanesulfonates, isothionates, théophillineacétates, salicylates, phénolphtalines, méthylène-bis-β-oxynaphtoates ou des dérivés de substitution de ces dérivés.

35

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

EXEMPLE 1

28,1 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, 14 cm³ de triéthylamine et 18,8 g de (fluoro-4 phényl)-1 pipérazine dans 300 cm³ de toluène sont chauffés pendant 8 heures à ébullition. Le mélange est ensuite refroidi à une température voisine de 20°C et l'agitation est maintenue durant 15 heures à cette température. Le précipité formé est séparé par filtration et lavé par 2 fois 50 cm³ de toluène. Le filtrat est évaporé à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et recristallisé dans 150 cm³ d'acétonitrile bouillant. On obtient 37,8 g de (((fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]-2 naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 95-97°C .

Le (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 peut être préparé de la manière suivante : à 40,2 g d'hydrure de sodium en dispersion à 50 % dans de l'huile de vaseline, sous courant d'argon, on coule, en 3 heures et 30 minutes, une solution de 175 g de naptosultam-1,8 dans 2100 cm³ de diméthylformamide, en maintenant la température entre 20°C et 30°C. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à une température voisine de 20°C puis on ajoute, en 10 minutes, 83 cm³ de bromo-1 chloro-3 propane. L'agitation est maintenue durant 15 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec à 50°C sous pression réduite (0,5 mm de mercure ; 0,07 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane (60-40 en volumes) comme éluant. On obtient 165,7g de (chloro-3 propyl)-2 naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 78°C.

EXEMPLE 2

On opère comme à l'exemple 1, à partir de 2,8 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 1,4 cm³ de triéthylamine et de 1,6 g de phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 30 cm³ de toluène. Le mélange est chauffé 8 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. L'agitation est maintenue durant 15 heures à cette température. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et recristallisation dans 20 cm³ d'isopropanol bouillant, on obtient 1,5 g de [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 88°C.

EXEMPLE 3

On opère comme à l'exemple 1, à partir de 100 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 50 cm³ de triéthylamine et de 77,9 g de (fluoro-4 phényl)-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 950 cm³ de toluène. Le mélange est chauffé 7 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. L'agitation est maintenue durant 8 heures à cette température. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle comme éluant, on obtient 105,4 g de [((fluoro-4 phényl)-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 sous forme d'une huile brune [Rf=0,8 ; chromatographie sur couche mince de gel de silice ; éluant : acétate d'éthyle]. Cette huile est transformée en chlorhydrate fondant à 224°C.

EXEMPLE 4

On opère comme à l'exemple 1, à partir de 8,5 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 4,2 cm³ de triéthylamine et de 5,7 g de (chloro-4 phényl)-4 tétra-
5 hydro-1,2,3,6 pyridine dans 80 cm³ de toluène. Le mélange est chauffé 8 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. L'agitation est maintenue durant 8 heures à cette température. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et recristallisation
10 dans 50 cm³ d'acétonitrile bouillant, on obtient 4,9 g de [(chloro-4 phényl)-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1]-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 111°C.

EXEMPLE 5

On opère comme à l'exemple 1, à partir de 8,5 g de
15 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 4,2 cm³ de triéthylamine et de 4,7 cm³ de (pyridyl-2)-1 pipérazine dans 80 cm³ de toluène. Le mélange est chauffé 2 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec de
20 l'acétate d'éthyle comme éluant et recristallisation dans 30 cm³ d'acétonitrile bouillant, on obtient 4,2 g de [(pyridyl-2)-4 pipérazinyl-1]-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 101°C.

EXEMPLE 6

25 On opère comme à l'exemple 1, à partir de 8,5 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 4,2 cm³ de triéthylamine et de 4,8 cm³ de N-phényl pipérazine dans 80 cm³ de toluène. Le mélange est chauffé 8 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après purification
30 par chromatographie sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et recristallisation dans 30 cm³ d'acétonitrile bouillant, on obtient 5,7 g de [(phényl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 126°C .

EXEMPLE 7

On opère comme à l'exemple 1, à partir de 8,5 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 4,2 cm³ de triéthylamine et de 4,9 g de phényl-4 pipéridine dans 80 cm³ de toluène. Le mélange est chauffé 8 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. L'agitation est maintenue durant 15 heures à cette température. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et recristallisation dans 30 cm³ d'acéto-nitrile bouillant, on obtient 7,1 g de [(phényl-4 pipéridino-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 125°C.

EXEMPLE 8

On opère comme à l'exemple 1, à partir de 70,3 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 105 cm³ de triéthylamine et de 85,2 g de dibromhydrate d'(hydroxy-4 phényl)-1 pipérazine dans 2100 cm³ de diméthylformamide. Le mélange est chauffé 8 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. L'agitation est maintenue durant 6 heures à cette température. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec du dichlorométhane puis un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (50-50 en volumes) comme éluant et recristallisation dans 1150 cm³ d'acétonitrile bouillant, on obtient 20,5 g d'[((hydroxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 185°C.

Le dibromhydrate d'(hydroxy-4 phényl)-1 pipérazine peut être préparé de la manière suivante : à 70 g de dichlorhydrate de (méthoxy-4 phényl)-4 pipérazine sont ajoutés, durant 30 minutes et à une température voisine de 20°C, 720 cm³ d'une solution aqueuse d'acide bromhydrique à 47 %. Le mélange est chauffé à ébullition pendant 4 heures puis refroidi à une température voisine de 20°C.

L'agitation est maintenue durant 15 heures à cette température puis le mélange est concentré à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). L'huile résiduelle est reprise par 300 cm³ d'acétonitrile. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé
5 par 2 fois 50 cm³ d'acétonitrile et 2 fois 100 cm³ d'éther de diisopropyle. On obtient 85,2 g de dibromhydrate d'(hydroxy-4 phényl)-4 pipérazine (point de fusion supérieur à 260°C) utilisé à l'état brut dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 9

10 On opère comme à l'exemple 1, à partir de 4,2 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 2,1 cm³ de triéthylamine, de 2,2 g d'iodure de sodium et de 3,1 g de (fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridine dans 50 cm³ de diméthylformamide. Le mélange est chauffé 8 heures à ébullition puis refroidi à
15 une température voisine de 20°C. L'agitation est maintenue durant 7 heures à cette température. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et recristallisation dans 15 cm³ d'acétonitrile bouillant, on obtient 1,65 g de [((fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridino)-3 propyl]-2
20 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 132°C.

La (fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridine peut être préparée selon la méthode décrite par R. L. DUNCAN et coll., J. Med. Chem., 13, 1 (1970).

EXEMPLE 10

25 On opère comme à l'exemple 1, à partir de 5,3 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 2,6 cm³ de triéthylamine, de 5 g de (chloro-4 phényl)-4 pipérazine et de 2,8 g d'iodure de sodium dans 50 cm³ de toluène. Le mélange est chauffé 6 heures à ébullition puis refroidi à une température
30 voisine de 20°C. Après recristallisation une première fois dans 25 cm³ d'acétonitrile bouillant et une seconde fois dans 15 cm³ de méthyléthylcétone bouillante, on obtient 3 g de [((chloro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 120°C.

EXEMPLE 11

On opère comme à l'exemple 1, à partir de 6,5 g de (chloro-2 éthyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 3,4 cm³ de triéthylamine et de 3,9 g de phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 150 cm³ de toluène. Le mélange est chauffé 9 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec du dichlorométhane comme éluant et recristallisation dans 10 cm³ d'acétonitrile bouillant, on obtient 2,5 g de [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-2 éthyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 106°C.

Le (chloro-2 éthyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 peut être préparé de la manière suivante : on opère comme à l'exemple 1 pour la préparation du (chloro-3 propyl)-2 naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, à partir de 4,8 g d'hydrure de sodium à 50 % en dispersion dans l'huile de vaseline, de 8,8 cm³ de bromo-1 chloro-2 éthane et de 20,5 g de naphtosultan-1,8 dans 250 cm³ de diméthylformamide. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane (70-30 en volumes) comme éluant, on obtient 20,7 g de (chloro-2 éthyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 96°C.

EXEMPLE 12

On opère comme à l'exemple 1, à partir de 2,8 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 2,8 cm³ de triéthylamine et de 2,7 g de chlorhydrate de diphényl-4,4 pipéridine dans 30 cm³ de toluène. Le mélange est chauffé 8 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. L'agitation est maintenue durant 7 heures à cette température. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et recristallisation dans 10 cm³ d'acétonitrile bouillant, on obtient 1,6 g de [(diphényl-4,4 pipéridino)-3 propyl]-2 naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 168°C.

Le chlorhydrate de diphenyl-4,4 pipéridine peut être préparé selon la méthode décrite dans le brevet allemand 2139084.

EXEMPLE 13

On opère comme à l'exemple 1, à partir de 5,6 g de
5 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de
2,8 cm³ de triéthylamine et de 4,8 g de (bromo-4 phényl)-4 pipérazine dans 60 cm³ de toluène. Le mélange est chauffé 8 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. L'agitation est maintenue durant 8 heures à cette température. Après
10 purification par chromatographie sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et recristallisation dans 40 cm³ d'acétonitrile bouillant, on obtient 4,3 g de [((bromo-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 149°C.

15 Le dichlorhydrate de (bromo-4 phényl)-4 pipérazine peut être préparé selon la méthode décrite par D. K. YUNG, J. Med. Chem., 21, 1301 (1978).

EXEMPLE 14

On opère comme à l'exemple 1, à partir de 6,7 g de
20 (chloro-2 éthyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 3,5 cm³ de triéthylamine, de 5,2 g de (fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridine et de 3,7 g d'iodure de sodium dans 100 cm³ de diméthylformamide. Le mélange est chauffé 6 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec du dichlorométhane comme éluant
25 et recristallisation dans 8 cm³ d'acétonitrile bouillant, on obtient 2,9 g de [((fluoro-4 benzoyl)-4 pipéridino)-2 éthyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 145°C.

EXEMPLE 15

On opère comme à l'exemple 1, à partir de 9,3 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 4,6 cm³ de triéthylamine et de 6,5 g d'(indolyl-3)-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 100 cm³ de diméthylformamide. Le mélange est chauffé 8 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. L'agitation est maintenue durant 7 heures à cette température. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle comme éluant, on obtient 2,9 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90-10 en volumes) comme éluant et recristallisation dans 40 cm³ d'acétonitrile bouillant. On obtient 2,1 g d'[((indolyl-3)-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 226°C.

L'(indolyl-3)-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine peut être préparée selon la méthode décrite par L. NEDELEC et coll., Eur. J. Med. Chem., 22, 33 (1987).

EXEMPLE 16

On opère comme à l'exemple 1, à partir de 10 g de (chloro-4 butyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 4,8 cm³ de triéthylamine et de 5,4 g de phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 300 cm³ de toluène. Le mélange est chauffé 9 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle comme éluant et recristallisation dans 10 cm³ d'acétonitrile bouillant, on obtient 2,6 g de [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-4 butyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 101°C.

Le (chloro-4 butyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyc-1,1 peut être préparé de la manière suivante : on opère comme à l'exemple 1 pour la préparation du (chloro-3 propyl)-2 naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyc-1,1, à partir de 4,8 g d'hydrure de sodium à 50 % en dispersion dans l'huile de vaseline, de 11,9 cm³ de bromo-1 chloro-4 butane et de 20,5 g de naphto-sultan-1,8 dans 250 cm³ de diméthylformamide. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane (30-70 en volumes) comme éluant, on obtient 24,6 g de (chloro-4 butyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyc-1,1 sous forme d'une huile jaune utilisée à l'état brut dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 17

On opère comme à l'exemple 1, à partir de 3,9 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyc-1,1, de 1,9 cm³ de triéthylamine, de 3,7 g de (bis(fluoro-4 phényl) méthylène)-4 pipéridine et de 2,1 g d'iodure de sodium dans 150 cm³ de toluène. Le mélange est chauffé 6 heures à ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après purification par chromatographie sur colonne de silice avec du dichlorométhane comme éluant, on obtient 4,6 g de [(bis(fluoro-4 phényl) méthylène-4 pipéridino)-3 propyl]-2 naphto [1,8-cd] isothiazole dioxyc-1,1 sous forme d'une huile brune que l'on transforme en chlorhydrate fondant à 137°C.

La (bis(fluoro-4 phényl) méthylène)-4 pipéridine peut être préparé selon la méthode décrite dans le brevet EP 110 435.

EXEMPLE 18

A 0,6 g d'hydrure de sodium en dispersion à 80 % dans l'huile de vaseline, sous courant d'argon, on ajoute 20 cm³ de diméthylformamide. La suspension obtenue est agitée, puis une solution de 5,7 g de bromo-5 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyc-1,1 dans 30 cm³ de diméthylformamide est coulée goutte à goutte, pendant 15 minutes, en maintenant la température entre 20°C et 30°C.

Le milieu réactionnel est agitée 15 minutes à une température voisine de 20°C, puis une solution de 4,7 g de (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 20 cm³ de diméthylformamide est coulée goutte à goutte, en 10 minutes, à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est chauffé 1 heure à 100°C, refroidi à une température voisine de 20°C. Il est repris par 300 cm³ d'eau distillée et extrait par 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Après lavage par trois fois 50 cm³ d'eau distillée, l'extrait organique est séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Après recristallisation dans 110 cm³ d'acétonitrile bouillant, on obtient 5,3 g de bromo-5 [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 138°C.

La (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine peut être préparée de la façon suivante : 41 g de phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine, 100 cm³ de bromo-1 chloro-3 propane, 140 g de carbonate de potassium et 600 cm³ d'acétonitrile sont agités 12 heures à une température voisine de 20°C. Après filtration, la solution est concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60-40 en volumes) comme éluant. On obtient 48 g de (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine sous forme d'huile.

Le bromo-5 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 peut être obtenu selon le procédé décrit par A. MUSTAFA et Coll., Arch. Pharm., 298, 741, (1965).

EXEMPLE 19

0,8 g d'acétylamino-5 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, 0,4 g de phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine, 4 g de carbonate de potassium et 25 cm³ d'acétonitrile
5 sont chauffés 20 heures à l'ébullition. Le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C. La solution est filtrée puis concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur
10 colonne de silice avec un mélange d'acétate d'éthyle et de chlorure de méthylène (70-30 en volumes) comme éluant, puis recristallisé dans 20 cm³ d'éthanol bouillant. On obtient 0,35 g d'acétylamino-5 [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 178°C.

L'acétylamino-5 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 peut être préparé de la façon suivante :
15 2,1 g d'amino-5 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, 0,2 g d'acétate de sodium et 15 cm³ d'anhydride acétique sont chauffés pendant 30 minutes à l'ébullition. Le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C, traité
20 par 5 cm³ d'eau distillée et chauffé 15 minutes à l'ébullition. Le mélange est refroidi à une température voisine de 20°C puis concentré à sec à 50°C sous pression réduite (0,5 mm de mercure ; 0,07 kPa). Le résidu est repris par 100 cm³ de dichlorométhane et la solution est lavée par 40 cm³ d'eau distillée, séchée sur
25 sulfate de magnésium, puis concentrée à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Après recristallisation dans 15 cm³ de chloroforme bouillant, on obtient 0,6 g d'acétylamino-5 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 205°C.

L' amino-5 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 peut être préparé de la façon suivante : à une solution de 12,2 g de nitro-5 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 et de 18 g de chlorure de nickel à 6 molécules d'eau dans 600 cm³ de méthanol, on ajoute, à une température voisine de 0°C, par petites portions, en une heure, 3,8 g de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité une heure à cette température puis concentré à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa). Le résidu est repris par 50 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, puis traité par 100 cm³ d'une solution d'ammoniaque 3N. Le mélange est extrait par 500 cm³ de dichlorométhane. L'extrait organique est séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec du dichlorométhane comme éluant. On obtient 3,4 g d' amino-5 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 sous forme d'huile.

Le nitro-5 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 peut être préparé de la façon suivante : à 50 cm³ d'une solution à 66,97 % d'acide nitrique (d=1,4), on ajoute, en 5 minutes, à une température voisine de 0°C, 12 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, obtenu selon l'exemple 1. Le mélange réactionnel est agité une heure à cette température puis traité par 150 cm³ d'eau distillée et encore agité 15 minutes. Le précipité est filtré, lavé par trois fois 50 cm³ d'eau distillée puis séché à l'air. On obtient 12,2 g de nitro-5 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 utilisé à l'état brut dans les synthèses ultérieures.

EXEMPLE 20

On opère comme à l'exemple 18, à partir de 1,2 g de chloro-5 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 0,15 g d'hydrure de sodium en dispersion à 80 % dans l'huile de vaseline, de 1,4 g de (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine, obtenue selon l'exemple 18 et de 30 cm³ de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est chauffé une heure à 70°C, refroidi à une température voisine de 20°C puis concentré à sec à 20°C sous pression réduite (0,5 mm de mercure ; 0,07 kPa). Le résidu est repris par 100 cm³ de dichlorométhane et la solution est lavée par 50 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (90-10 en volumes) comme éluant et recristallisé dans 30 cm³ d'acétonitrile bouillant. On obtient 1 g de chloro-5 [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 135°C.

Le chloro-5 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 peut être préparé selon le procédé décrit par A. MUSTAFA et Coll., Arch. Pharm., 298, 741, (1965).

Le chloro-5 [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 peut être également préparé de la façon suivante : on opère comme à l'exemple 19, à partir de 3,2 g de chloro-5 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 1,8 g de phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine, de 12 g de carbonate de potassium et de 125 cm³ d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est chauffé 5 heures à l'ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. Après filtration

et concentration à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa), le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (85-15 en volumes) comme éluant et recristallisé dans 40 cm³ d'acétonitrile bouillant. On obtient 2,8 g de chloro-5 [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 135°C.

Le chloro-5 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 peut être préparé de la façon suivante : une solution de 5,4 g de chlore dans 100 cm³ d'acide acétique est coulée goutte à goutte, pendant 15 minutes, à une température voisine de 0°C, à une solution de 18 g de (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, obtenu selon l'exemple 1, dans 200 cm³ d'acide acétique. Le mélange réactionnel est agité 24 heures à une température voisine de 20°C puis concentré à sec à 60°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de dichlorométhane et de cyclohexane (50-50 en volumes) comme éluant. On obtient 1,7 g de dichloro-3,5 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 164°C et 3,2 g de chloro-5 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 80°C.

EXEMPLE 21

On opère comme à l'exemple 19, à partir de 1,7 g de dichloro-3,5 (chloro-3 propyl)-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 obtenu selon l'exemple 20, de 0,85 g de phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine, de 7 g de carbonate de potassium et de 90 cm³ d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est chauffé 20 heures à l'ébullition puis refroidi à une température voisine de 20°C. La solution est filtrée puis concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu est recristallisé dans 25 cm³ d'acétonitrile bouillant. On obtient 1 g de dichloro-3,5 [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 126°C.

EXEMPLE 22

On opère comme à l'exemple 18, à partir de 1,4 g de chloro-6 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1, de 1,5 g de (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-4 phényl)-4 pipérazine, de 0,18 g d'hydrure de sodium en dispersion à 80 % dans l'huile de vaseline et de 15 cm³ de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est chauffé 1 heure 30 minutes à 90°C, refroidi à une température voisine de 20°C et ensuite concentré à sec à 60°C sous pression réduite (0,5 mm de mercure ; 0,07 kPa). Le résidu est repris par 50 cm³ de dichlorométhane et la solution est lavée par 20 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (95-5 en volumes) comme éluant puis recristallisé dans 10 cm³ d'acétonitrile bouillant. On obtient 1,2 g de chloro-6 [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 fondant à 125°C.

Le chloro-6 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 peut être préparé de la façon suivante : 13,3 g d'acide amino-8 chloro-4 naphthalènesulfonique-1 et 30 cm³ d'oxychlorure de phosphore sont chauffés 3 heures à l'ébullition. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à une température voisine de 0°C puis traité par 100 cm³ d'eau distillée. Le précipité est isolé par filtration, lavé par trois fois 20 cm³ d'eau distillée et extrait par trois fois 150 cm³ de chloroforme. Les extraits organiques sont séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On obtient 1,4 g de chloro-6 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 brut utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

L'acide amino-8 chloro-4 naphthalènesulfonique-1 peut être préparé selon le procédé décrit par P. FRIEDLANDER et Coll., Chem. ber., 55B, 45, (1922).

La (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-4 phényl)-4 pipérazine peut être préparée de la façon suivante : on opère comme à l'exemple 18 pour la (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine, à partir de 50 g de (fluoro-4 phényl)-1 pipérazine, de 68 cm³ de bromo-1 chloro-3 propane, de 97 g de carbonate de sodium et de 400 cm³ d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est agité 12 heures à une température voisine de 20°C et la solution est filtrée puis concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice avec de l'acétate d'éthyle comme éluant. On obtient 44,4 g de (chloro-3 propyl)-1 (fluoro-4 phényl)-4 pipérazine sous forme d'huile.

EXEMPLE 23

A une solution du sel de sodium du 2H-isothiazolo [3,4,5-de] isoquinoléine dioxyde-1,1 (obtenue par chauffage, après cessation du dégagement gazeux, d'une solution de 4,1 g de bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonamide dans 25 cm³ de diméthylformamide et d'une suspension de 0,85 g d'hydrure de sodium en dispersion à 80 % dans l'huile de vaseline dans 50 cm³ de diméthylformamide, pendant 2 heures et 30 minutes à 110°C) refroidie à 20°C, on ajoute une solution de 4,9 g de (chloro-3 propyl)-1 phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridine dans 20 cm³ de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est chauffé 2 heures à 100°C puis versé dans un mélange de 300 cm³ d'eau et de 300 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée 3 fois par 300 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. Le résidu est chromatographié sur une colonne de silice sous une légère surpression d'azote en éluant par de l'acétate d'éthyle puis, par un mélange d'acétate d'éthyle et d'éthanol (95-5 en volumes). On obtient 1,4 g de [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl)-3 propyl]-2 2H-isothiazolo[3,4,5-de] isoquinoléine dioxyde-1,1 sous la forme d'une huile jaune impure.

1,8 g de ce produit impur sont purifiés par une deuxième chromatographie semblable pour donner 1,6 g de [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl)-3 propyl]-2 2H-isothiazolo[3,4,5-de] isoquinoléine dioxyde-1,1 [Rf=0,27 ; support : gel de silice ; éluant : acétate d'éthyle-éthanol (9-1 en volumes)]. Ce produit est dissous dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle avant d'ajouter 5 cm³ d'une solution 3N d'acide chlorhydrique dans l'oxyde d'isopropyle. Le précipité est essoré, lavé par de l'acétate d'éthyle et séché sous vide (0,1 mm de mercure) à 35°C. On obtient 1,6 g de dichlorhydrate de [(phényl-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl)-3 propyl]-2 2H-isothiazolo[3,4,5-de] isoquinoléine dioxyde-1,1 sous la forme d'un solide jaune (amorphe).

Le bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonamide peut être obtenu de la manière suivante : on fait barbotter jusqu'à saturation de l'ammoniac dans du tétrahydrofurane sec à -50°C. Cette solution est traitée par une suspension de 8 g de chlorure de bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonyle dans 50 cm³ de tétrahydrofurane. On laisse revenir le mélange réactionnel progressivement à 20°C. Le précipité formé est essoré, lavé 3 fois par 10 cm³ de tétrahydrofurane, 3 fois par 30 cm³ d'eau et 2 fois par 10 cm³ d'acétate d'éthyle puis essoré et séché. On obtient 4,5 g de bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonamide sous la forme d'un solide beige dont le point de fusion est supérieur à 270°C.

Le chlorure de bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonyle peut être obtenu par le procédé suivant : une solution de 4,46 g d' amino-5 bromo-4 isoquinoléine dans 44 cm³ d'acide chlorhydrique concentré (d=1,19) est refroidie à -5°C puis est traitée par une solution de 1,93 g de nitrite de sodium dans 10 cm³ d'eau. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à 0°C. La solution obtenue est versée sur une solution saturée de dioxyde de soufre dans 48 ml d'acide acétique à laquelle a été ajoutée une solution de 0,65 g de chlorure cuivreux dans 5,6 cm³ d'eau. Le mélange réactionnel est agité jusqu'à la fin du dégagement gazeux puis est extrait 2 fois par 100 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées.

On obtient 5,6 g de chlorure de bromo-4 isoquinolyl-5 sulfonyle sous la forme d'un solide jaune utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

5 L' amino-5 bromo-4 isoquinoléine peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 90 g de chlorure stanneux dans 100 cm³ d'acide chlorhydrique concentré (d=1,19), on ajoute progressivement une suspension de 25,3 g de bromo-4 nitro-5 isoquinoléine dans 180 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 90 minutes puis est refroidi et versé 10 dans 2 litres de solution de soude 2N en agitant et refroidissant vers 0°C. Le précipité est lavé à l'eau, essoré et séché. On obtient 21,6 g d' amino-5 bromo-4 isoquinoléine sous la forme de cristaux jaunes fondant à 155°C.

15 La bromo-4 nitro-5 isoquinoléine peut être obtenue par le procédé décrit par M. D. NAIR et al., Indian J. Chem. Soc., 5, 224 (1967).

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) sous forme libre ou sous forme d'un sel 20 d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être utilisés par voie orale, parentérale, rectale ou 25 topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, pilules, poudres (capsules de gélatine, cachets) ou granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants 30 inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans un milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le produit actif des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, pommades, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont utiles pour le traitement des affections où la sérotonine est impliquée et notamment les affections du système nerveux central, du système cardiovasculaire et les troubles intestinaux.

Ils sont, en particulier, utiles pour le traitement de l'anxiété, des troubles du sommeil, de la dépression, des psychoses et notamment de la schizophrénie, de la migraine, de l'asthme, de l'hypertension et de l'urticaire, comme analgésiques et comme
 5 inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 10 et 300 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 2 à 100 mg de
 10 substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon
 15 l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- [((hydroxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]-2	
20	naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1	50 mg
	- cellulose	18 mg
	- lactose	55 mg
	- silice colloïdale	1 mg
	- carboxyméthylamidon sodique	10 mg
25	- talc	10 mg
	- stéarate de magnésium	1 mg

EXEMPLE B

On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- [((fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]-2	
5	naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1	50 mg
	- lactose	104 mg
	- cellulose	40 mg
	- polyvidone	10 mg
	- carboxyméthylamidon sodique	22 mg
10	- talc	10 mg
	- stéarate de magnésium	2 mg
	- silice colloïdale	2 mg
	- mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5)	q. s. p. 1 comprimé
15		pelliculé terminé à 245 mg

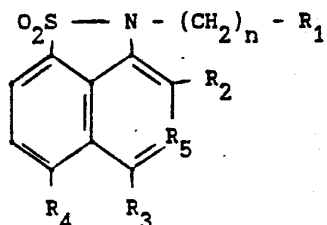
EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- [((hydroxy-4 tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1)-3 propyl]-2 naphto[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1	10 mg
20	- acide benzoïque	80 mg
	- alcool benzylique	0,06 cm ³
	- benzoate de sodium	80 mg
	- éthanol à 95 %	0,4 cm ³
25	- hydroxyde de sodium	24 mg
	- propylène glycol	1,6 cm ³
	- eau	q. s. p. 4 cm ³

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule :



dans laquelle

5 - n est un nombre entier égal à 2, 3 ou 4,

- R₁ représente :

- un radical tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1 substitué en position -4 par un radical indolyl-3, phényle ou phényle substitué par un atome d'halogène ou un radical hydroxy ou méthoxy,

10 - un radical pipérazinyl-1 substitué en position -4 par un radical pyridyl-2, phényle ou phényle substitué par un radical méthoxy, alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, hydroxy, amino, nitro, benzisothiazol-1,2 yl-3, benzisoxazol-1,2 yl-3 ou un atome d'halogène,

15 - un radical pipéridyl-1 substitué en position -4 par un radical fluoro-4 benzoyle, bis(fluoro-4 phényl) méthylène ou par un ou deux radicaux phényle et

20 - soit R₂ et R₃ identiques représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène et R₄ représente un atome d'hydrogène ou R₂ et R₄ représentent un atome d'hydrogène et R₃ représente un atome d'halogène ou un radical acétylamino ou R₂ et R₃ représentent un atome d'hydrogène et R₄ représente un atome d'halogène et R₅ représente un groupe =CH-,

25 - soit R₂, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène et R₅ représente un atome d'azote,

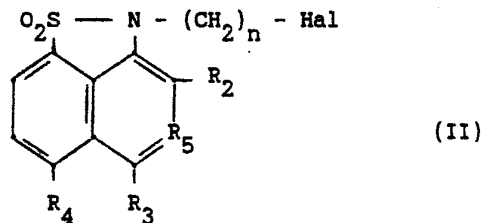
ainsi que les sels de ces composés avec un acide minéral ou organique.

2 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels n est égal à 3, R₁ représente un radical tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1 substitué en position -4 par un radical phényle ou fluoro-4 phényle, un radical pipérazinyl-1 substitué en position -4 par un radical pyridyl-2 ou phényle substitué en position -4 par un radical hydroxy ou un atome d'halogène ou un radical pipéridyle substitué en position -4 par un radical phényle ainsi que les sels de ces composés avec un acide minéral ou organique.

3 - Le [((fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 et ses sels avec un acide minéral ou organique.

4 - L'(((hydroxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl)-2 naphtho[1,8-cd] isothiazole dioxyde-1,1 et ses sels avec un acide minéral ou organique.

5 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 à l'exception des composés pour lesquels R₁ représente un radical aminophényl-4 pipérazinyl-1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé halogéné de formule :



20 dans laquelle n, R₂, R₃, R₄ et R₅ ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène sur un composé de formule :



25 dans laquelle R₁ a les mêmes significations que dans la formule (I) sous réserve de ne pas être un radical aminophényl-4 pipérazinyl-1 ou un sel de ce composé avec un acide, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

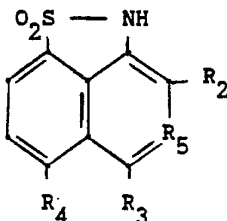
6 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels

- n et R_1 ont les mêmes significations que dans la revendication 1 sous réserve que R_1 ne peut pas être un radical aminophényl-4 pipérazinyl-1,

- R_5 représente un groupe =CH-, soit R_2 , R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène, soit R_2 et R_4 représentent un atome d'hydrogène et R_3 représente un atome d'halogène, soit R_2 et R_3 représentent un atome d'hydrogène et R_4 représente un atome d'halogène,

- ou bien R_5 représente un atome d'azote et R_2 , R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène

caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule :



(IV)

dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont les mêmes significations que ci-dessus, avec un dérivé de formule :



dans laquelle n et R_1 ont les mêmes significations que ci-dessus, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

7 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R_1 représente un radical aminophényl-4 pipérazinyl-1 caractérisé en ce que l'on réduit les composés de formule (I) correspondants pour lesquels R_1 représente un radical nitrophényl-4 pipérazinyl-1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel avec un acide minéral ou organique.

8 - Médicaments caractérisés en ce qu'ils contiennent comme principe actif au moins un composé selon la revendication 1 ou un sel de ce composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.