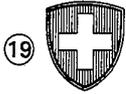




CH 678623 A5



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 678623 A5

⑤ Int. Cl.⁵: C 07 D 487/04
C 07 C 237/20
C 07 D 223/20

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

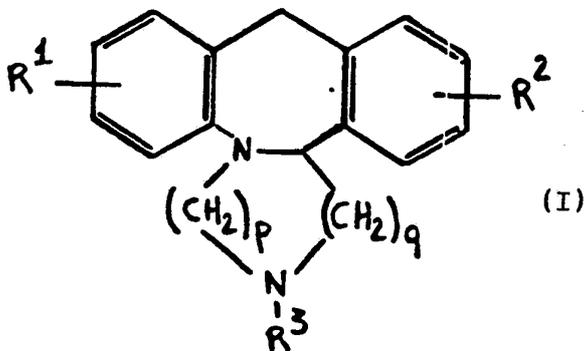
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

<p>⑰ Numéro de la demande: 1835/89</p> <p>⑳ Date de dépôt: 17.05.1989</p> <p>㉔ Brevet délivré le: 15.10.1991</p> <p>④⑤ Fascicule du brevet publié le: 15.10.1991</p>	<p>⑦③ Titulaire(s): Sochinaz, Société Chimique de Vionnaz S.A., Vionnaz</p> <p>⑦② Inventeur(s): Haider, Akhtar, Chavannes Bollinger, Heinrich, Beringen Fischer, Alan, Schaffhausen</p> <p>⑦④ Mandataire: William Blanc & Cie conseils en propriété industrielle S.A., Genève</p>
--	---

⑤④ Procédé de préparation d'un composé tétracyclique.

⑤⑦ On prépare un composé tétracyclique de formule (I):

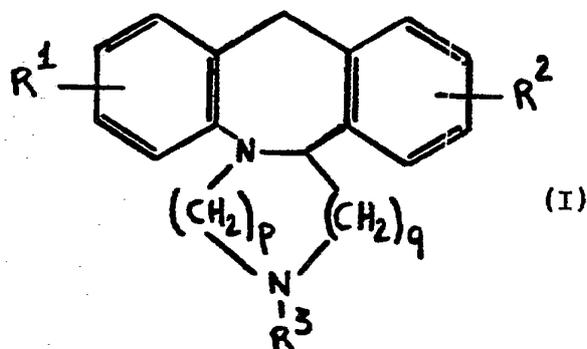


de 7 à 10 atomes de carbone et p et q ayant chacun la valeur 1 ou 2, en effectuant une série de réactions successives. Ce procédé permet l'obtention de composés de formule générale (I), en particulier, la miansérine, d'une manière facile à mettre en oeuvre industriellement, avec un rendement élevé, le produit final étant de très grande pureté.

R¹ et R² représentant chacun un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle, R³ représentant un atome d'hydrogène, un groupe aralkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe aralkyle ayant

Description

La présente invention concerne un procédé de préparation d'un composé tétracyclique de formule générale:



et de ses sels pharmacologiquement acceptables, R¹ et R² représentant chacun un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle, R³ représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe aralkyle ayant de 7 à 10 atomes de carbone et p et q ayant chacun la valeur 1 ou 2.

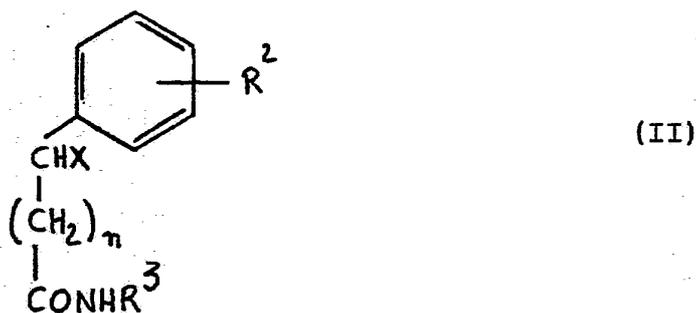
L'invention concerne également l'application de ce procédé pour la préparation de la 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-méthyl-dibenzo-(c,f)-pyrazino-(1,2-a)-azépine.

La 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-méthyl-dibenzo-(c,f)-pyrazino-(1,2-a)-azépine, ainsi que d'autres composés tétracycliques de formule générale (I) et leurs sels pharmacologiquement acceptables, sont déjà connus et ils présentent des propriétés physiologiques utiles en vue de leur emploi en tant que principe actifs de médicaments. En particulier, on a mis en évidence le fait que certains de ces composés ont une activité antihistaminique, antisérotonine et/ou antidépressive.

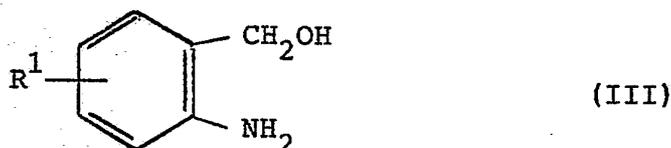
La 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-méthyl-dibenzo-(c,f)-pyrazino-(1,2-a)-azépine, qui est généralement connue sous le nom de «Miansérine», présente un intérêt particulier en raison de son activité antisérotonine très élevée combinée avec un effet sédatif peu prononcé et une toxicité aiguë faible.

Le but de l'invention est de fournir un nouveau procédé de préparation de la miansérine et des autres composés tétracycliques de formule générale (I), permettant de fabriquer industriellement ces composés de manière simple et avec un rendement élevé, tout en assurant l'obtention d'un produit final de très grande pureté.

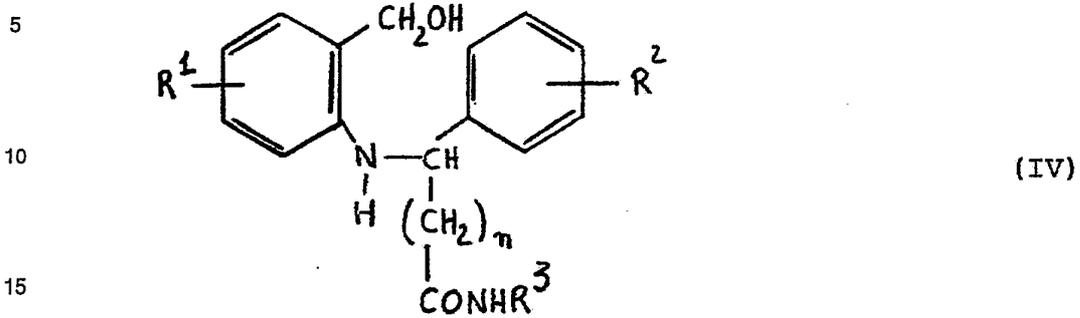
A cet effet, le procédé selon l'invention est caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule:



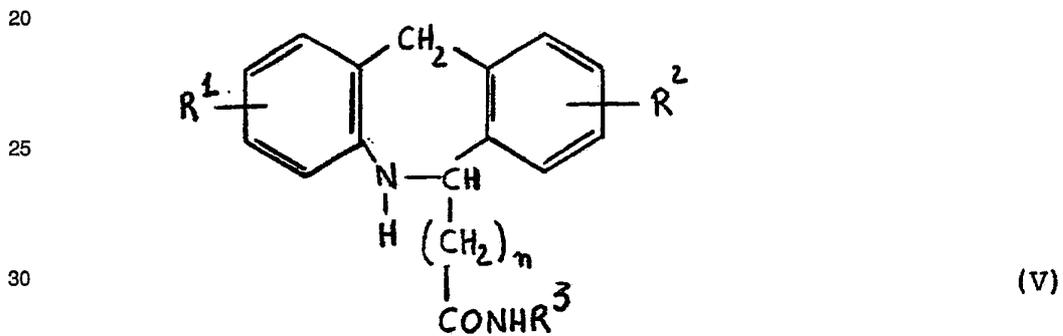
dans laquelle R² et R³ ont la même signification que dans la formule (I), X représente un halogène et n a la valeur 0 ou 1, avec un composé de formule:



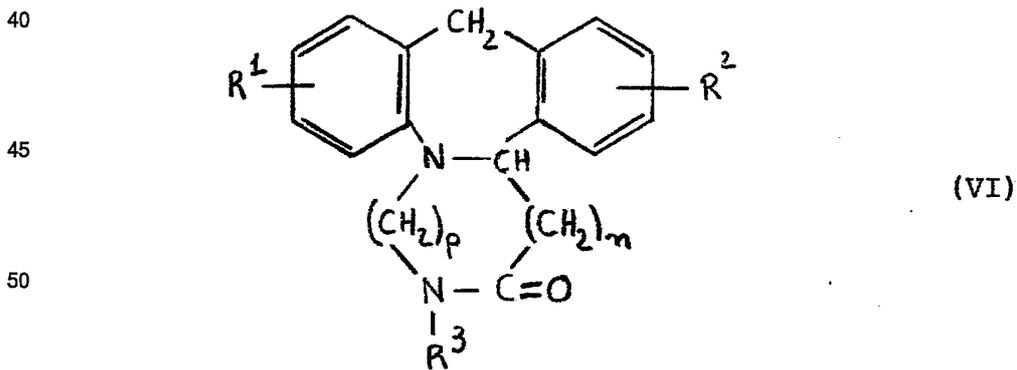
dans laquelle R¹ a la même signification que dans la formule (I), de façon à obtenir un composé bicyclique de formule:



en ce que l'on cyclise le composé ainsi obtenu en présence d'un acide protonique ou d'un acide de Lewis, de façon à obtenir un composé tricyclique de formule:



35 et en ce que l'on transforme ce dernier composé en un composé de formule (I) en deux étapes, dont l'une consiste en une réaction de condensation avec un dihalogénure d'alkylène de formule $Y-(CH_2)_p-Y$, dans laquelle p a la valeur 1 ou 2 et Y représente un halogène identique à X ou différent de X, et dont l'autre consiste en une réduction du groupe céto du composé (V) ou du composé de formule:

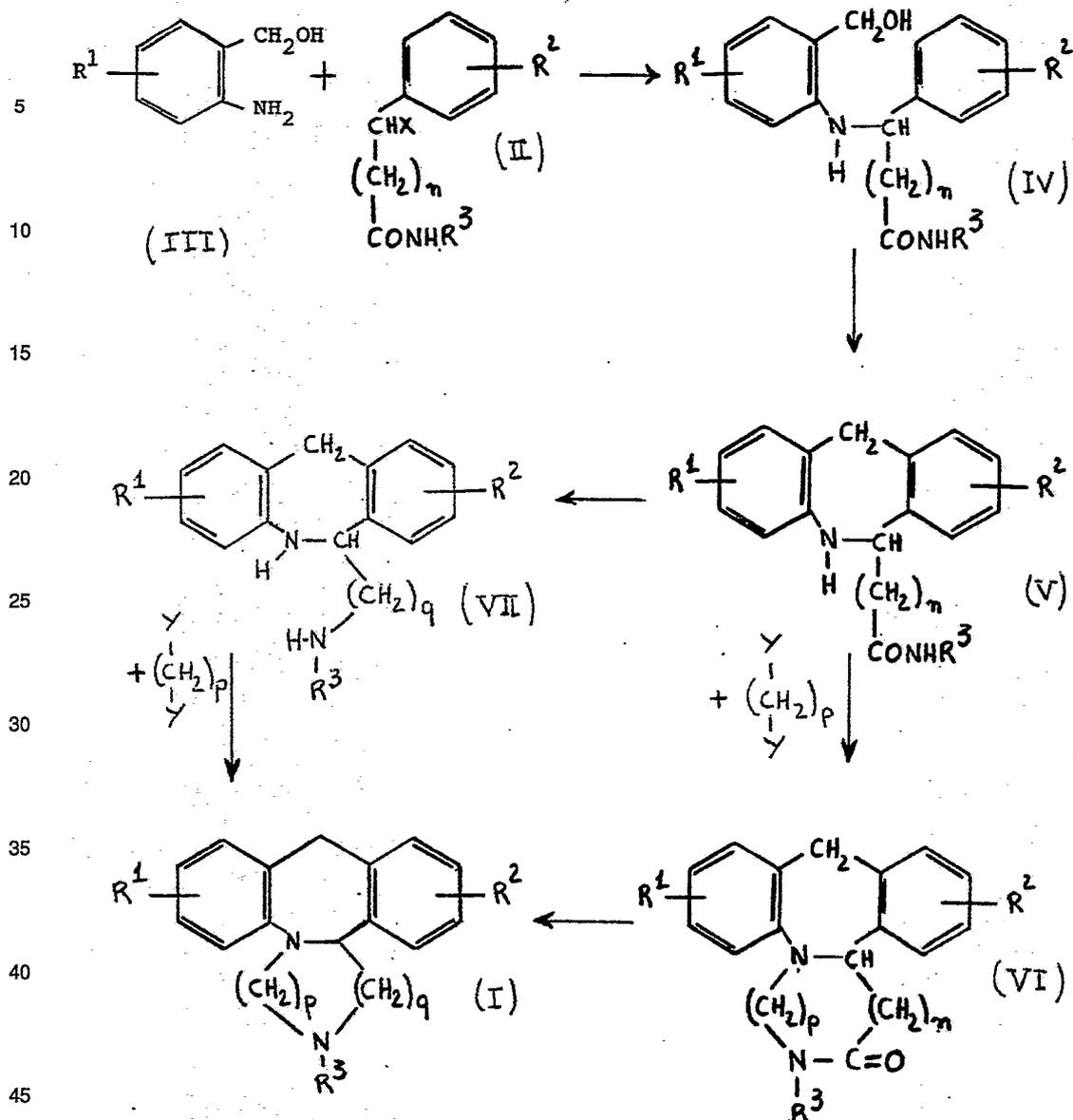


55 résultant de la condensation de celui-ci avec le dihalogénure d'alkylène, ces deux étapes étant effectuées dans un ordre quelconque.

Le schéma de réaction correspondant au procédé qui vient d'être spécifié est le suivant:

60

65



50 Le composé de départ de formule (III), c'est-à-dire l'alcool amino-2-benzyle, ou l'un de ses dérivés de substitution sur le noyau benzénique, est un produit commercial ou bien un produit pouvant être facilement préparé, de manière connue en soi, à partir de produits commerciaux.

Le composé de départ de formule (II) peut également être obtenu aisément à partir de produits commerciaux. Par exemple, on peut préparer le chloro-2-phényl-2-N-méthylacétamide par réaction en solution aqueuse de la méthylamine avec le chlorure de α -chlorophénylacétyle.

55 La réaction du composé de formule (III) avec le composé de formule (II), qui est une réaction de condensation, peut être effectuée dans un solvant approprié, en particulier dans un alcool aliphatique, de préférence par chauffage à reflux d'une solution de ces deux composés dans le solvant en présence d'un agent favorisant l'élimination de l'acide halogénéhydrique HX formé lors de la réaction.

60 De préférence, le composé de formule (II) est choisi parmi ceux dans lesquels l'halogène X est le chlore ou le brome.

Les composés bicycliques de formule (IV), notamment le α -(2-hydroxyméthyl-phényl)-amino-N-méthylbenzène-acétamide, sont des composés nouveaux.

65 On peut effectuer la cyclisation du composé de formule (IV) en ce composé, en solution dans un solvant approprié, par l'acide protonique ou l'acide de Lewis, de préférence en chauffant la solution à une température modérée, par exemple, de l'ordre de 30 à 60°C.

Comme acide protonique, on peut, par exemple, utiliser l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide trifluoroacétique, l'acide chlorhydrique concentré ou l'acide polyphosphorique.

Comme acide de Lewis, on peut, par exemple, utiliser le chlorure d'aluminium, le chlorure de titane, le chlorure de zinc, le chlorure d'étain ou le trifluorure de bore.

5 On utilise, de préférence, un acide de Lewis, et plus particulièrement le chlorure d'aluminium, plutôt qu'un acide protonique, pour effectuer la cyclisation du composé de formule (IV).

Les composés tricycliques de formule (V) résultant de la cyclisation des composés bicycliques de formule (IV) respectifs, notamment le 6-11-dihydro-5H-dibenzo-(b,e)-azépine-6-N-méthyl-carboxamide, sont des composés nouveaux.

10 Comme dihalogénure d'alkylène de formule $Y-(CH_2)_p-Y$, on choisit, de préférence, un composé dans lequel l'halogène Y est le chlore ou le brome.

Pour effectuer la condensation du dihalogénure d'alkylène avec le composé de formule (V) ou le composé de formule (VII), on peut procéder de toute manière appropriée, notamment en suivant les modes opératoires bien connus pour ce genre de réaction et, plus particulièrement, par chauffage à reflux d'une solution des composés à mettre en réaction, dans un solvant organique tel qu'un alcool aliphatique, en présence d'un agent, tel que le carbonate de sodium, permettant l'élimination de l'acide halogénohydrique HY au fur et à mesure de sa formation.

15 Pour effectuer la réduction du groupe céto du composé (V), de manière à obtenir le composé (VII), ou bien celle du groupe céto du composé (VI), de manière à obtenir le composé (I), on peut procéder de toute manière appropriée. De préférence, on effectue cette réduction par chauffage à reflux d'une solution du composé (V) ou du composé (VI) dans un solvant inerte approprié, tel que le tétrahydrofurane anhydre, en présence d'un agent réducteur convenable, tel que l'hydrure de lithium-aluminium $LiAlH_4$.

20 De préférence, on effectue la transformation du composé (V) en composé final (I), en passant par l'intermédiaire du composé (VII) plutôt que par celui du composé (VI), c'est-à-dire que l'on effectue la réduction du groupe céto avant la condensation avec le dihalogénure d'alkylène.

EXEMPLES

Exemple 1:

30

1. Préparation du composé de départ correspondant à la formule (II) Chloro-2-phényl-2-N-méthyl-acétamide:

A une solution de 52,5 g de méthylamine dans 130 ml d'eau refroidie à 5°C, on ajoute lentement 50 g de chlorure de α -chlorophénylacétyle. On maintient sous agitation pendant 16 h à la température ambiante, puis on filtre et on lave, successivement, avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique 0,1 N et de l'éther. On sèche sous vide à 40°C. On obtient ainsi 41 g du produit (II). Point de fusion = 77-78°C.

IR (KBr): 1658 cm^{-1} (s).

40 RMN ($CDCl_3$): 7,42 (m, 2H); 7,35 (m, 3H); 7,05 (b, 1H, NH); 5,36 (s, 1H, H-C₂) et 2,82 (d, 3H, CH₃).

45

2. Préparation de l'(α -hydroxyméthyl-2-phényl)-amino-N-méthyl-phénylacétamide (composé de formule (IV)):

On maintient à reflux 23 g de chloro-2-phényl-2-N-méthylacétamide, 12,5 g d'alcool amino-2-benzyle et 66,5 g de carbonate de sodium anhydre dans 200 ml d'hexanol, pendant 6 h (température de reflux: 140°C). On filtre à chaud, on concentre le filtrat à 80 g et on y ajoute 1 volume d'hexane. On maintient ensuite sous agitation pendant 16 h à la température ambiante, puis on filtre et on sèche sous vide, à 30°C, le précipité. On obtient 22 g du composé (IV). Point de fusion = 99-100°C.

50 RMN ($CDCl_3$): 7,5-6,5 (m, 9H); 4,82 (s, 1H, H-C₂); 4,63 (q, 2H); 2,67 (d, 3H).

55

3. Préparation de la N-méthylcarboxamide-6-dihydro-6,11-[5H]-dibenzo-[b,e]-azépine (composé de formule (V)):

A une solution de 22 g du composé (IV) dans 170 ml de dichloroéthane maintenue à la température ambiante, on ajoute, par portions, 65,2 g de chlorure d'aluminium $AlCl_3$, et on chauffe ensuite à 45°C pendant 6 h. Après quoi, on refroidit à 0°C, et on ajoute successivement 350 ml d'eau, 170 ml de dichlorométhane et 26 ml d'acide chlorhydrique 6N. On maintient le mélange sous agitation pendant 16 h à la température ambiante. On filtre et on reprend le précipité dans le dichlorométhane, puis on lave avec une solution concentrée d'ammoniac. Après distillation de la phase organique, on obtient 12 g du composé (V). Point de fusion = 145°C.

60 MS (IE): 252 (M); 194 (100%); 165; 32.

65

CH 678 623 A5

IR (KBr): 1670 (sh); 1650 (s); 1600 (m).

RMN (CDCl₃): 7,2-6,55 (m, 8H); 4,9 (s, H-C6); 4,66 (b, NH); 4,13 (d, 1H); 3,68 (d, 1H); 2,86 (d, 3H).

5 4. Préparation de la (N-méthylamino)-méthyl-6-dihydro-6,11-[5H]-dibenzo-[b,e]-azépine (composé de formule (VII)):

10 A une suspension de 4,2 g d'hydrure de lithium-aluminium LiAlH₄ dans 60 ml de tétrahydrofurane anhydre, on additionne une solution de 14 g de composé (V) dans 150 ml de tétrahydrofurane. On porte à reflux pendant 23 h, on refroidit ensuite à 0°C et on ajoute 40 ml d'eau et 500 ml de dichlorométhane. On filtre, on décante la phase organique et on distille le solvant. On obtient ainsi 12 g du composé (VII). Point de fusion = 81-83°C.

RMN (CDCl₃): 7,25-6,55 (m, 8H); 4,95 (d, d, 1H, H-C6); 4,55 (d, 1H); 4,5 (b, NH); 3,78 (d, 1H); 3,07 (m, 2H); 2,53 (s, 3H); 1,35 (b, NH).

15 5. Préparation de l'hexahydro-1,2,3,4,10,14b-méthyl-2-dibenzo-[c,f]-pyrazino-[1,2-a]-azépine (I) (Miansérine) en passant par l'intermédiaire du composé (VII):

20 On porte à reflux 6 g de diamine (VII), 25 g de carbonate de sodium et 5 g de dibromoéthane dans 100 ml de butanol, et on maintient à reflux pendant 7 h. Après quoi, on refroidit à 50°C, on lave avec 100 ml d'eau, on extrait par 100 ml de dichlorométhane et on distille le solvant. Après purification sur gel de silice, on obtient 2,8 g de miansérine.

En variante, on peut également réaliser la cyclisation dans un mélange de tétrahydrofurane et diméthylformamide (avec et sans catalyseur de transfert de phase).

Point de fusion = 103-106°C (non-recristallisé)

25 RMN (CDCl₃): 7,2-6,8 (m, 8H); 4,81 (d, 1H); 4,15 (d, 1H); 3,5-2,8 (m, 5H); 2,42 (m, 2H); 2,4 (s, 3H).

6. Préparation de la Miansérine en passant par l'intermédiaire de oxo-1-miansérine (tétrahydro-3,4,10,14b-méthyl-2-dibenzo-[c,f]-pyrazino-[1,2-a]-azépine-1 (composé de formule (VI)):

30 On traite 5 g de composé (V) et 5,2 g de dibromoéthane de la même manière que celle qui est décrite au point 5 dans le cas de la mise en réaction du composé (VII) avec le dibromoéthane. On obtient ainsi le composé (VI) que l'on réduit ensuite au moyen d'hydrure de lithium-aluminium, dans le tétrahydrofurane, sans le séparer au préalable du milieu réactionnel initial, en procédant de la manière analogue à celle décrite au point 4. On obtient finalement 0,4 g de Miansérine que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice.

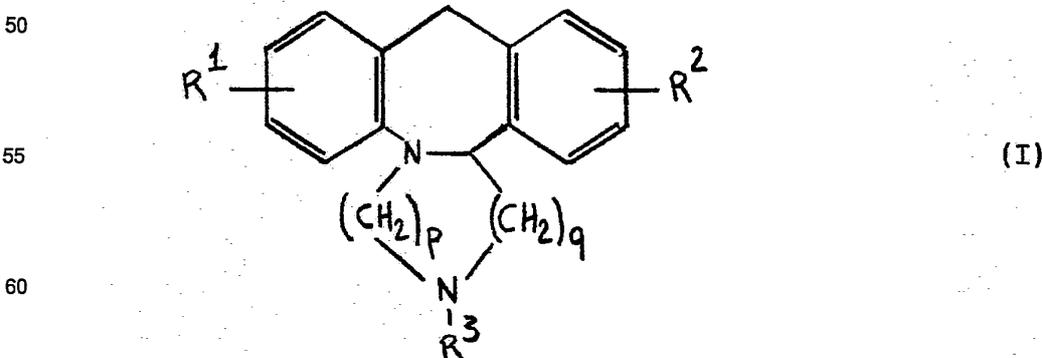
Exemple 2:

Préparation du chlorhydrate de miansérine:

40 A 3,1 g de miansérine en solution dans 100 ml d'éther, on ajoute lentement une solution de 4 ml d'acide chlorhydrique dans l'éther (3N, 4ml). On maintient ensuite pendant 1 h à la température ambiante, puis on filtre le précipité. On obtient ainsi 3 g de chlorhydrate de miansérine. Point de fusion = 278-280°C.

45 **Revendications**

1. Procédé de préparation d'un composé tétracyclique de formule générale:



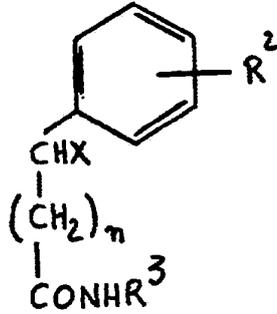
65 et de ses sels pharmacologiquement acceptables, R¹ et R² représentant chacun un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe hydroxy, un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcoxy

ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle, R³ représentant un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe aralkyle ayant de 7 à 10 atomes de carbone et p et q ayant chacun la valeur 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule:

5

10

15

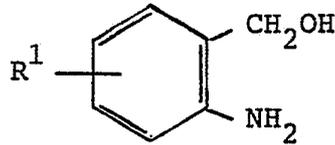


(II)

20

dans laquelle R² et R³ ont la même signification que dans la formule (I), X représente un halogène et n a la valeur 0 ou 1, avec un composé de formule:

25



(III)

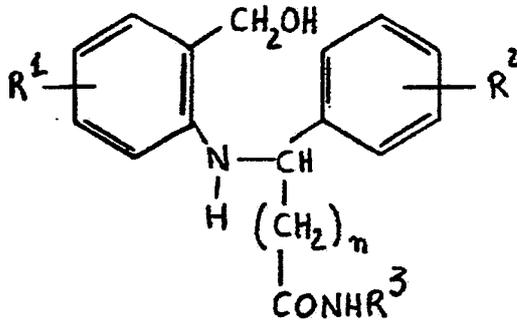
30

dans laquelle R¹ a la même signification que dans la formule (I), de façon à obtenir un composé bicyclique de formule:

35

40

45



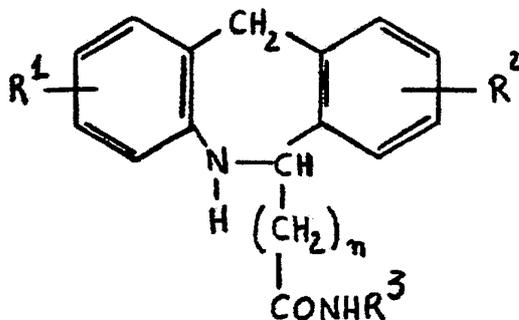
(IV)

50

55

60

en ce que l'on cyclise le composé ainsi obtenu en présence d'un acide protonique ou d'un acide de Lewis, de façon à obtenir un composé tricyclique de formule:



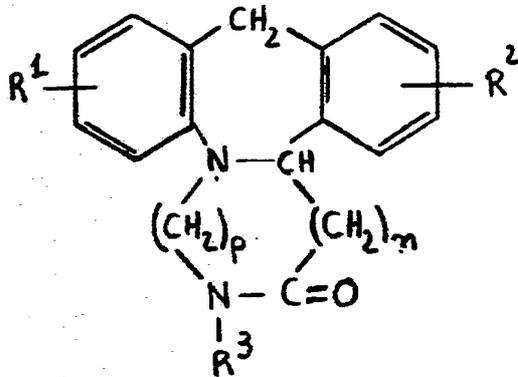
(V)

65

et en ce que l'on transforme ce dernier composé en un composé de formule (I) en deux étapes, dont l'une consiste en une réaction de condensation avec un dihalogénure d'alkylène de formule Y-(CH₂)_p-Y,

dans laquelle p a la valeur 1 ou 2 et Y représente un halogène identique à X ou différent de X, et dont l'autre consiste en une réduction du groupe céto du composé (V) ou du composé de formule:

5



(VI)

10

15

20

résultant de la condensation de celui-ci avec le dihalogénure d'alkylène, ces deux étapes étant effectuées dans un ordre quelconque.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on effectue la cyclisation du composé bicyclique (IV) en présence de chlorure d'aluminium en tant qu'acide de Lewis.

25

3. Procédé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que l'on effectue la réduction du groupe céto en utilisant l'hydrure de lithium-aluminium LiAlH_4 en tant qu'agent réducteur.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on effectue la réduction du groupe céto avant la condensation avec le dihalogénure d'alkylène.

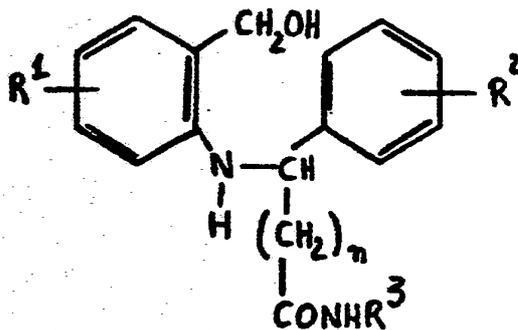
30

5. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation de 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-méthyl-dibenzo-c,f)-pyrazino-(1,2-a)-azépine, caractérisé en ce que l'on utilise comme composé de départ de formule (II) le chloro-2-phényl-2-N-méthyl-acétamide et, comme composé de départ de formule (III), l'alcool amino-2-benzylique, de façon à former l' α -hydroxyméthyl-2-phényl-amino-N-méthyl-phénylacétamide, comme composé bicyclique de formule (IV), et en ce que l'on transforme la N-méthylcarboxamide-6,11-[5H]-dibenzo-(b,e)-azépine, résultant de la cyclisation du composé bicyclique, en composé final de formule (I) en deux étapes, dont l'une consiste en une réaction de condensation avec le dibromoéthane et dont l'autre consiste en une réduction du groupe céto de la N-méthylcarboxamide-6-dihydro-6,11-[5H]-dibenzo-(b,e)-azépine ou du composé tétracyclique résultant de la condensation de celle-ci avec le dibromoéthane.

35

6. Composé bicyclique de formule:

40



(IV)

45

50

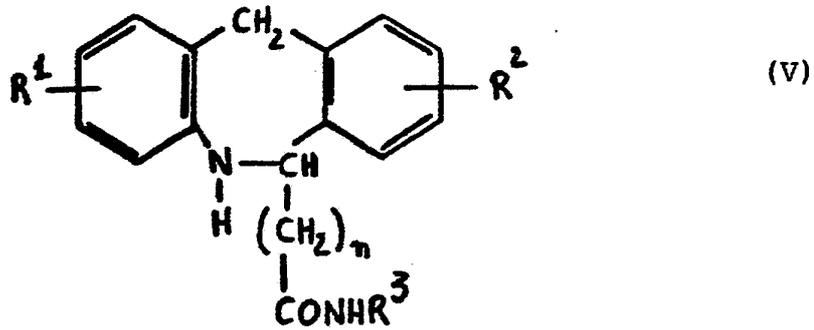
55

comme produit intermédiaire dans le procédé selon la revendication 1.

7. Composé tricyclique de formule:

60

65



comme produit intermédiaire dans le procédé selon la revendication 1.

8. Composé bicyclique de formule (IV), selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il est l' α -(2-hydroxyméthyl-phényl)-amino-N-méthyl-benzène-acétamide.

9. Composé tricyclique de formule (V) selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il est le 6-11-di-hydro-5H-dibenzo-(b,e)-azépine-6-N-méthyl-carboxamide.