

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 645 743

②1 N° d'enregistrement national : **90 04797**

⑤1 Int Cl⁵ : A 61 K 31/495 // C 07 D 241/04.

①2 **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②2 Date de dépôt : 13 avril 1990.

③0 Priorité : GB, 15 avril 1989, n° 8908587.2.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 42 du 19 octobre 1990.

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

⑦1 Demandeur(s) : SOCIETE DE CONSEILS DE RECHER-
CHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.),
Société anonyme. — FR.

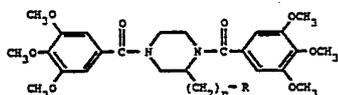
⑦2 Inventeur(s) : Pierre Braquet ; Eduardo Pirozky ; Jean-
Jacques Godfroid ; Françoise Heymans.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Jacques Lachassagne.

⑤4 Compositions thérapeutiques à base de dérivés di-substitués des N,N'-ditriméthoxybenzoyle pipérazines.

⑤7 La présente invention concerne des médicaments à base
de dérivés de la pipérazine répondant à la formule générale I



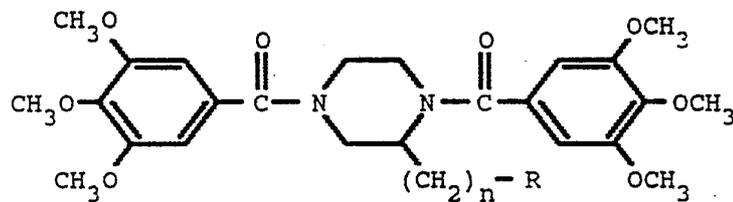
dans laquelle $-(CH_2)_n-$ représente un groupement alcoyle en
chaîne droite ou ramifiée, n prenant les valeurs de 1 à 20, et R
représente divers substituants, contenant, à titre de principe
actif, au moins l'un des composés selon la formule I, associé à
un excipient approprié.

FR 2 645 743 - A1

D

- 1 -

La présente invention concerne des compositions thérapeutiques à base de dérivés de la pipérazine répondant à la formule générale I



I

dans laquelle

- 5 $-(\text{CH}_2)_n-$ représente un groupement alcoyle en chaîne droite ou ramifiée, n prenant les valeurs de 1 à 20, et

- R représente un atome d'hydrogène, un reste alcoyle ramifié, un groupement cycloalcoyle ayant de 5 à 10 atomes de carbone, un groupement phényle éventuellement substitué, par un ou plusieurs, atomes de chlore, groupements méthyle ou méthoxy ou groupements alcényle, en chaîne droite ou ramifiée, ayant de 3 à 11 atomes de carbone.

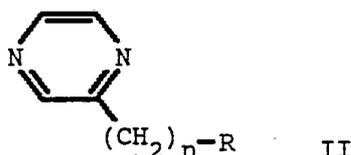
- 15 Dans le brevet européen EP 284 359, on décrit des pipérazines substituées en position 1 et 4, toutefois, seul l'un des deux substituants est un groupement triméthoxy-3,4,5 benzoyle, l'autre substituant étant un groupement carbonyle polycyclique condensé.

- 20 Les nouveaux dérivés qui constituent les principes actifs de ces compositions thérapeutiques peuvent être

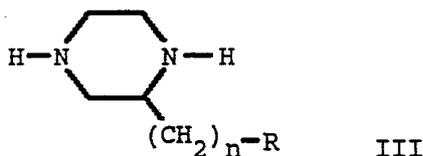
préparés en trois étapes et présentent une activité thérapeutique très supérieure à celle des pipérazines substituées de l'état antérieur de la technique.

Les principes actifs de ces nouvelles compositions thérapeutiques peuvent être préparés en faisant réagir un composé de formule générale $R-(CH_2)_{n-1}-X$, dans laquelle R et n sont tels que définis précédemment et X est un atome de brome ou de chlore, avec du pyrazylméthyle sodium. Le pyrazylméthyle sodium peut être préparé dans l'ammoniac liquide à partir de méthylpyrazine et d'amidure de sodium. La réaction est effectuée de manière appropriée dans un mélange ammoniac liquide/éther éthylique à $-50^\circ C$ (refroidissement à la neige carbonique).

La méthylpyrazine substituée obtenue, de formule générale II



est ensuite réduite, soit avec de l'hydrogène en présence de catalyseur au palladium (10 %) sur charbon actif (dans de l'éthanol), soit par du sodium dans de l'éthanol (on préférera ce dernier lorsque R est insaturé), ce qui donne la pipérazine 2-substituée de formule générale III



qui, acylée par traitement avec du chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzoyle dans le benzène, en présence de

triéthylamine, à température ambiante, donne le produit final de formule générale I.

L'invention concerne plus particulièrement des compositions thérapeutiques dont l'ingrédient actif est l'un des composés de formule I. Ces compositions sont actives, notamment, dans le domaine de l'allergie.

La préparation des principes actifs est illustrée par les exemples qui suivent.

EXEMPLE 1

10 N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyl)-n-octyl-2
pipérazine

R = H, n = 8

Etape a

Préparation de n-octyl pyrazine
15 (Composé III dans lequel R = H et n = 8)

On ajoute 37,6 g (0,4 mole) de méthyl pyrazine à 15,6 g (0,4 mole) d'amidure de sodium dans 400 ml d'ammoniac liquide anhydre. Le mélange est agité pendant une demi-heure à la même température.

20 On ajoute ensuite, en 20 minutes, du bromure de n-heptyle (35,8 g, 0,2 mole) dilué dans un volume équivalent d'éther éthylique anhydre et le mélange est ensuite agité pendant une heure. Le mélange réactionnel est alors refroidi par addition de 25 g de chlorure d'ammonium
25 solide et l'ammoniac est remplacé par de l'éther éthylique. Le mélange est chauffé jusqu'au reflux, puis versé dans de la glace. Il est ensuite fortement acidifié par addition d'acide chlorhydrique concentré et extrait par de l'éther éthylique. La phase aqueuse est enfin rendue basique par
30 addition de soude et extraite par du chloroforme.

La phase organique est alors séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée. Le résidu ainsi obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice et élué avec un mélange éther éthylique/éther de pétrole (15:85, v:v).

Le composé recherché II (33,4 g, rendement 87 %) est récupéré sous forme d'un liquide jaune pâle.

IR (film) : 3050 (C-H aromatique), 2940, 2860 (C-H), 1580, 1525 (anneau aromatique) cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (60 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 8,5 (large s, 3H, H aromatique), 2,75 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}=\text{N}$), 1,7 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-C}=\text{N}$), 1,25 (large s, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 0,8 (t, 3H, CH_3).

Etape b

Préparation de n-octyl-2 pipérazine

(Composé III dans lequel R = H et n = 8)

Une solution de 3,4 g (20 mmoles) du composé II préparé dans l'étape (a) précédente et 50 mg de Pd sur charbon actif (10 %) dans 100 ml d'éthanol, est traitée par H_2 sous pression de 2,8 bars en maintenant l'agitation pendant 3 heures à température ambiante. Après filtration et évaporation de l'éthanol, le composé recherché est récupéré sous forme d'un solide fortement hygroscopique, avec un rendement de 100 %.

IR (dans l'huile de paraffine) : 3240 (N-H), 2920, 2850 (C-H) cm^{-1} .

Etape c

Préparation de N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle)-n-octyl-2 pipérazine

(Composé I dans lequel R = H et n = 8)

On ajoute goutte à goutte une solution de 3 g (15 mmoles) du composé III préparé dans l'étape (b) précédente dans 30 ml de benzène sec et 1,5 ml de $(C_2H_5)_3N$, à une solution de 7,6 g (33 mmoles) de chlorure de triméthoxy-3,4,5 benzoyle dans 30 ml de benzène sec. Le mélange est maintenu sous agitation toute la nuit à température ambiante. L'excédent de chlorure d'acyle est ensuite décomposé par l'addition de 2 ml d'éthanol tout en maintenant l'agitation pendant 1 heure à température ambiante. Après addition d'eau, la phase organique est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium à 5 %, puis avec de l'eau et séchée sur du sulfate de magnésium.

Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant $CHCl_3$ puis $MeOH/CHCl_3$ (0,5:99,5, v:v) pour donner 6,5 g (rendement 74 %) du composé recherché, sous forme de cristaux blancs ; p.f. : 174°C.

IR (dans l'huile de paraffine) : 2930, 2850 (C-H), 1625 (C=O), 1585 (Ar C=C) cm^{-1} .

1H RMN (80 MHz, $CDCl_3$, HMDS) δ ppm : 6,56 (s, 4H, ArH), 4,62-3,87 (m, 4H, CH_2NCO), 3,81 (large s, 18H, CH_3O), 3,4-2,7 (m, 3H, $CH_2NCO + CHNCO$), 1,73-1,4 (m, 2H, $RCH_2-C-NCO$), 1,16 (large s, 12H, $(CH_2)_6$), 0,8 (t, 3H, CH_3).

25 EXEMPLE 2

N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle)-(diméthyl-3'',3'' butyl)-2 pipérazine

R = $-C(CH_3)_3$, n = 2

Etape a

30 Préparation de (diméthyl-3,3 n-butyl)-2 pyrazine

(Composé II dans lequel $R = -C(CH_3)_3$, $n = 2$)

En procédant comme décrit dans l'exemple 1, étape (a), mais en utilisant du bromure de néopentyle au lieu du bromure de n-heptyle, le composé recherché est obtenu sous forme d'un liquide.

IR (film) : 3050 (C-H aromatique), 2940, 2860 (C-H), 1580, 1525 (anneau aromatique) cm^{-1} .

1H RMN (80 MHz, $CDCl_3$, HMDS) δ ppm : 8,43 (large s, 3H, H aromatique), 2,73 (m, 2H, $CH_2-C = N$), 1,55 (m, 2H, $CH_2-C-C = N$), 0,92 (s, 3H, CH_3).

Etape b

Préparation de (diméthyl-3,3 butyl)-2 pipérazine
(Composé III dans lequel $R = -C(CH_3)_3$, $n = 2$)

On ajoute, en une heure, à une solution de 6,5 g (40 mmoles) du composé II de l'étape (a) précédente, dans 200 ml d'éthanol absolu, 9,2 g (44 mmoles) de sodium en petites quantités. Le mélange est encore agité pendant une heure. Il est ensuite versé dans de la glace, extrait par du chloroforme, lavé à l'eau puis séché sur du sulfate de sodium. L'évaporation du solvant donne un résidu brut qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Etape c

Préparation de N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyl)-
(diméthyl-3'',3'' butyl)-2 pipérazine
(Composé I dans lequel $R = -C(CH_3)_3$, $n = 2$)

Cette étape est menée comme dans l'exemple 1, étape (c). Le composé recherché est obtenu sous forme de cire.

IR (film) : 2930, 2850 (C-H), 1625 (C=O), 1585 (Ar C=C)
cm⁻¹.

¹H RMN (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 6,58 (d, 4H, Ar H),
4,5-3,95 (m, 2H, CH₂NCO), 3,81 (s, 18H, CH₃O), 3,37-2,65
5 (m, 5H, CH₂NCO et CHNCO), 1,57 (m, 2H, CH₂-C-NCO),
1,31-1,00 (m, 2H, CH₂CMe₃), 0,82 (s, 9H, CH₃).

EXEMPLE 3

N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle) méthyl-2 pipérazine

R = H, n = 1

10 Etapes a et b

Méthyl-2 pipérazine du commerce

Etape c

En procédant comme décrit dans l'exemple 1, étape
(c), le composé recherché est obtenu sous forme d'une
15 poudre blanche ; p.f. : 176-177°C.

IR (dans l'huile de paraffine) : le même que pour
l'exemple 1.

¹H RMN (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 6,65 (d, 4H, ArH),
4,60-4,12 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,77 (large s, 18H,
20 CH₃O), 3,57-2,75 (m, 4H, CH₂NCO), 1,27 (d, 3H, CH₃).

EXEMPLE 4

N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle)-n-pentyl-2
pipérazine

R = H, n = 5

25 En procédant comme décrit dans l'exemple 1, étapes

(a), (b) et (c), mais en utilisant au départ du bromure de n-butyle au lieu du bromure de n-heptyle, le composé recherché est obtenu sous forme de cristaux blancs ; p.f. : 139-140°C.

5 IR (dans l'huile de paraffine) : 2925, 2850 (C-H), 1620 (C=O), 1580 (Ar C=C) cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 6,53 (d, 4H, Ar H), 4,48-3,92 (m, 3H, CH_2NCO + CHNCO), 3,81 (large s, 18H, CH_3O), 3,6-2,68 (m, 4H, CH_2NCO), 1,75-1,37 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$), 1,12 (large s, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 0,77 (t, 3H, CH_3).

EXEMPLE 5

N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle)-n-pentadécyl-2
pipérazine

R = H, n = 15

15 En procédant comme décrit dans l'exemple 1, étapes (a), (b) et (c) mais en utilisant au départ du bromure de n-tétradécanyle au lieu du bromure de n-heptyle, le composé recherché est obtenu sous forme d'une poudre blanche ; p.f. : 68°C.

20 IR (dans l'huile de paraffine) : le même que pour le composé décrit dans l'exemple 1.

$^1\text{H RMN}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 6,56 (d, 4H, Ar H), 4,47-3,90 (m, 3H, CH_2NCO + CHNCO), 3,80 (large s, 18H, CH_3O), 3,40-2,87 (m, 4H, CH_2NCO), 1,85-1,40 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$), 1,17 (large s, 26H, $(\text{CH}_2)_{13}$), 0,82 (t, 3H, CH_3).

EXEMPLE 6

N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle)-n-nonadécyl-2
pipérazine

R = H, n = 19

En procédant comme décrit dans l'exemple 1, étapes (a), (b) et (c) mais en utilisant au départ du bromure de n-octadécyle au lieu du bromure de n-heptyle, le composé recherché est obtenu sous forme d'une poudre blanche ;
 5 p.f. : 76°C.

IR (dans l'huile de paraffine) : le même que pour le composé décrit dans l'exemple 1.

¹H RMN (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 6,51 (d, 4H, Ar H),
 10 4,61-4,10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,85 (large s, 18H, CH₃O), 3,45-2,90 (m, 4H, CH₂NCO), 1,85-1,47 (m, 2H, CH₂-C-NCO), 1,22 (large s, 34H, (CH₂)₁₇), 0,83 (t, 3H, CH₃).

EXEMPLE 7

15 N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle)-n-(cyclohexyl-éthyl)-2 pipérazine



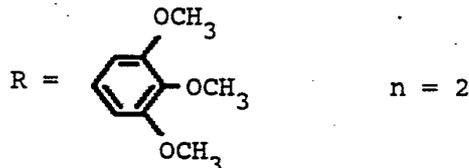
En procédant comme décrit dans l'exemple 1, étapes (a), (b) et (c), mais en utilisant au départ du bromure de cyclohexylméthyle au lieu du bromure de n-heptyle, le composé recherché est obtenu sous forme d'une poudre blanche ; p.f. : 123-125°C.
 20

IR : le même que pour l'exemple 1.

¹H NMR (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 6,52 (d, 4H, ArH),
 4,60-4,10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,80 (large s, 18H, CH₃O), 3,50-2,77 (m, 4H, CH₂NCO), 1,84-1,40 (m, 3H,
 25 CH₂-C-NCO + CH ); 1,22 (large s, 12H, CH₂-cyclohexyl + CH₂ du cyclohexyl).

EXEMPLE 8

N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle)-n-(triméthoxy-3,4,5-phénéthyl)-2 pipérazine



5 En procédant comme décrit dans l'exemple 2, étapes (a), (b) et (c) mais en utilisant au départ du chlorure de triméthoxy-3,4,5-benzyle au lieu du bromure de n-heptyle, le composé recherché est obtenu sous forme de cristaux blancs ; p.f. : 117-121°C.

10 IR (dans l'huile de paraffine) : 3060, 3015, 3000 (C-H aromatique), 2940, 2860 (C-H), 1630 (C=O), 1585 (ArC=C) cm⁻¹.

15 ¹H RMN (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 6,60 (large s, 6H, ARH), 4,60-4,12 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,80 (large s, 27H, CH₃O), 3,50-2,40 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂φ(OMe)₃), 1,70 (m, 2H, CH₂-C-NCO).

EXEMPLE 9

N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle)-n-benzyl-2 pipérazine



20 En procédant comme décrit dans l'exemple 1, étapes (a), (b) et (c), mais en utilisant au départ du bromobenzène au lieu du bromure de n-heptyle, le composé recherché est obtenu sous forme d'une poudre blanche ; p.f. : 168-170°C.

IR : le même que pour l'exemple 8.

¹H RMN (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 7,24 (large s, 5H, C₆H₅), 6,55 (d, 4H, triméthoxyphényl ArH), 4,58-4,10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,80 (large s, 18H, CH₃O), 3,50-2,72 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂φ).

EXEMPLE 10

N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle)-(n-phénéthyl)-2 pipérazine



10 En procédant comme décrit dans l'exemple 2, étapes (a), (b) et (c), mais en utilisant au départ du bromure de benzyle au lieu du bromure de n-heptyle, le composé recherché est obtenu sous forme d'une poudre blanche ; p.f. : 153-156°C.

IR : le même que pour l'exemple 8.

15 ¹H RMN (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 7,25 (large s, 5H, C₆H₅), 6,58 (d, 4H, triméthoxyphényl ArH), 4,60-4,10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,80 (large s, 18H, CH₃O), 3,50-2,70 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂φ), 2,03 (m, 2H, CH₂-C-NCO).

EXEMPLE 11

20 N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle)-n-(phényl-n-propyl)-2 pipérazine



En procédant comme décrit dans l'exemple 2, étapes

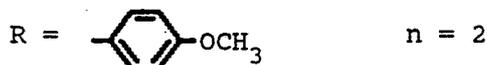
(a), (b) et (c), mais en utilisant au départ du bromure de phénéthyle au lieu du bromure de n-heptyl, le composé recherché est obtenu sous forme de cristaux ;
p.f. : 133-135°C.

5 IR : le même que pour l'exemple 8.

¹H RMN (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 7,22 (large s, 5H, C₆H₅), 6,55 (d, 4H, triméthoxyphényl ArH), 4,56-4,10 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,78 (large s, 18H, CH₃O), 3,47-2,70 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂φ), 1,80-1,45 (m, 4H, CH₂-C-NCO + CH₂-C-φ).
10

EXEMPLE 12

N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle)-n-(p-(méthoxy) phénéthyl)-2 pipérazine



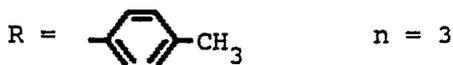
15 En procédant comme décrit dans l'exemple 2, étapes (a), (b) et (c), mais en utilisant au départ du chlorure de p-(méthoxy)benzyle au lieu du bromure de n-heptyle, le composé recherché est obtenu sous forme de cristaux ;
p.f. : 99-103°C.

IR : le même que pour l'exemple 8.

20 ¹H RMN (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 7,09 (d, 2H, ortho mono méthoxyphényl ArH), 6,80 (d, 2H, méta monométhoxyphényl ArH), 6,60 (d, 4H, triméthoxybenzoyle ArH), 4,60-4,08 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,78 (large s, 21H, CH₃O), 3,45-2,60 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂φOMe), 1,92 (m, 2H, CH₂-C-NCO).
25

EXEMPLE 13

N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle)-n-(p-(méthyl)phénylpropyl)-2 pipérazine



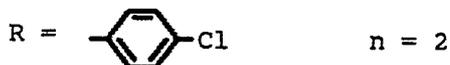
5 En procédant comme décrit dans l'exemple 2, étapes (a), (b) et (c), mais en utilisant du bromure de p-(méthyl)phénéthyle au lieu du bromure de n-heptyle, le composé recherché est obtenu sous forme de cristaux blancs ; p.f. : 83-85°C.

IR : le même que pour l'exemple 8.

10 ¹H RMN (80 MHz, CDCl₃, HMDS) δ ppm : 7,10 (s, 4H, méthylphényl ArH), 6,58 (d, 4H, triméthoxybenzoyle ArH), 4,55-4,12 (m, 3H, CH₂NCO + CHNCO), 3,80 (large s, 18H, CH₃O), 3,45-2,68 (m, 6H, CH₂NCO + CH₂φMe), 2,33 (s, 3H, CH₃φ), 1,82-1,44 (m, 4H, CH₂-C-NCO + CH₂-C-φMe).

15 EXEMPLE 14

N,N'-bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle)-n-(p-(chloro)phénéthyl)-2 pipérazine



20 En procédant comme décrit dans l'exemple 2, étapes (a), (b) et (c), mais en utilisant au départ du chlorure de p-(chloro)benzyle au lieu du bromure de n-heptyle, le composé recherché est obtenu sous forme de cristaux ; p.f. : 92-93°C.

IR : le même que pour l'exemple 8.

$^1\text{H RMN}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 7,38 (s, 4H, p-chloro-phenyl ArH), 6,60 (d, 4H, triméthoxyphényl ArH), 4,60-4,10 (m, 3H, CH_2NCO + CHNCO), 3,78 (large s, 18H, CH_3O), 3,52-2,65 (m, 6H, CH_2NCO + $\text{CH}_2\phi\text{Cl}$), 2,0 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$).

EXEMPLE 15

N,N' -bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle)-n-((dichloro-2,3)phénéthyl)-2 pipérazine



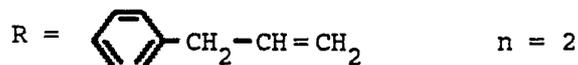
10 En procédant comme décrit dans l'exemple 2, étapes (a), (b) et (c), mais en utilisant au départ du bromure de (dichloro-2,3 benzyle) au lieu du bromure de n-heptyle, le composé recherché est obtenu sous forme de cristaux ; p.f. : 108-110°C.

15 IR (dans l'huile de paraffine) : le même que pour l'exemple 8.

$^1\text{H RMN}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 7,38 (m, 3H, C_6H_3), 6,60 (d, 4H, triméthoxyphényl ArH), 4,55-4,12 (m, 3H, CH_2NCO + CHNCO), 3,82 (large s, 18H, CH_3O), 3,55-2,65 (m, 20 6H, CH_2NCO + $\text{CH}_2\phi\text{Cl}_2$), 2,03 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$).

EXEMPLE 16

N,N' -bis-(triméthoxy-3',4',5' benzoyle)-n-(p-(allyl)phénéthyl)-2 pipérazine



En procédant comme décrit dans l'exemple 1, étapes (a), (b) et (c), mais en utilisant au départ du bromure de p-(allyl)benzyle au lieu du bromure de n-heptyle, le composé recherché est obtenu sous forme d'une poudre blanche ; p.f. : 111-114°C.

IR (dans l'huile de paraffine) : 3080 (=C-H), 3060, 3030, 3000 (ArC-H), 1640 (C=O et C=C), 1585 (ArC=C) cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (80 MHz, CDCl_3 , HMDS) δ ppm : 7,12 (s, 4H, C_6H_4), 6,58 (d, 4H, triméthoxyphényl ArH), 5,94 (m, 1H, CH=), 5,05 (m, 2H, = CH_2), 4,50-4,10 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{NCO} + \text{CHNCO}$), 3,81 (large s, 18H, CH_3O), 3,50-2,63 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{NCO} + \text{CH}_2\phi\text{CH}_2$), 2.0 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-C-NCO}$).

TOXICOLOGIE

Le composé de l'invention a été administré à des souris pour déterminer la toxicité aiguë (DL_{50}). Pour tous les composés de la présente invention, la DL_{50} était supérieure à 600 mg/kg.

PHARMACOLOGIE

L'intérêt pharmaceutique des composés de la présente invention a été démontré par les expérimentations pharmaceutiques suivantes :

1.- Inhibition de l'agrégation des plaquettes chez les lapins néo-zélandais

Les dérivés de la présente invention ont montré une activité PAF-antagoniste intéressante vis-à-vis de l'agrégation plaquettaire induite par 2,5 nm de PAF sur plasma riche en plaquettes (PRP) selon la méthode de Born.

5 Cette activité a été confirmée par des études de binding sur homogénat plaquettaire de lapin. En effet, sur cette préparation, ces dérivés inhibent la liaison spécifique du $^3\text{[H]}$ -PAF, alors qu'ils sont sans effet significatif sur la liaison des ligands appropriés sur
10 homogénats tissulaires riches en récepteurs benzodiazépi- niques (centraux et périphériques), histaminergiques (H_1 et H_2), adrénergiques (α_1 , α_2 , β_2 , β_3), à l'angiotensine II ou à l'ANF. Leur affinité est donc spécifique des récepteurs au PAF.

15 L'expérience a été menée sur des plaquettes provenant du plasma de lapins néo-zélandais.

Des échantillons de sang ont été prélevés dans l'artère auriculaire et placés sur un tampon citrate (3,8 %, pH 7,4) ; le sang a ensuite été centrifugé pendant
20 15 mn à 1200 tours/mn.

L'échantillon testé a été préparé dans du DMSO puis versé sur des plaquettes riches en plasma pendant 1 mn, puis on a ajouté une dose de 2,5 nm de PAF.

25 La détermination est réalisée sur un appareil Cronolog Coultronics qui établit le pourcentage de transmission correspondant à la hauteur maximum du pic avant la désagrégation.

30 On calcule le pourcentage de variation de l'inhibition par référence au pourcentage de transmission (témoin : DMSO pur).

Cette méthode a été décrite en détail dans LABORATORY INVESTIGATIONS, Vol. 41, No. 3, p.,275, 1979, JEAN-PIERRE CAZENAVE, Dr. MED., JACQUES BENVENISTE, DR. MED., AND J. FRASER MUSTARD, M.D., "Aggregation of rabbit platelets by platelet-activating factor is independent of the release reaction and the arachidonate pathway and inhibited by membrane-active drugs".

Les résultats ont été reportés dans le tableau suivant.

EXEMPLES	AGREGATION CI ₅₀ (Mole)	BINDING CI ₅₀ (Mole)
1	1,2 10 ⁻⁷	6,2 10 ⁻⁸
2	7,1 10 ⁻⁷	2,5 10 ⁻⁷
3	5,6 10 ⁻⁷	6,7 10 ⁻⁷
4	1,9 10 ⁻⁷	3,2 10 ⁻⁸
5	5,8 10 ⁻⁶	6,3 10 ⁻⁶
6	2,4 10 ⁻⁶	4,7 10 ⁻⁶
7	4,3 10 ⁻⁷	7,4 10 ⁻⁷
8	7,1 10 ⁻⁸	3,8 10 ⁻⁸
9	4,1 10 ⁻⁷	7,3 10 ⁻⁷
10	5,4 10 ⁻⁶	4,1 10 ⁻⁶
11	1,1 10 ⁻⁸	3,1 10 ⁻⁸
12	6,2 10 ⁻⁸	6,0 10 ⁻⁸
13	3,5 10 ⁻⁷	1,4 10 ⁻⁷
14	1,7 10 ⁻⁷	4,5 10 ⁻⁷
15	3,7 10 ⁻⁷	6,8 10 ⁻⁷
16	2,9 10 ⁻⁷	5,3 10 ⁻⁷

2.- Anaphylaxie cutanée passive (rats)

Lorsque les dérivés selon l'invention sont administrés à 6,5 et 12,5 mg/kg, par voie IP, chez les rats, ils antagonisent de manière significative, avec un effet lié à la dose, la réaction d'anaphylaxie cutanée passive (sensibilisation locale par injection d'immunserum homologue riche en IgE puis réaction d'hypersensibilité immédiate par injection systémique de l'antigène). Cette activité protectrice est retrouvée après l'administration orale de 25 mg/kg de l'un quelconque des composés de l'invention (protection variant entre 39 et 83 % selon le composé).

3.- Bronchospasme immun chez les cobayes

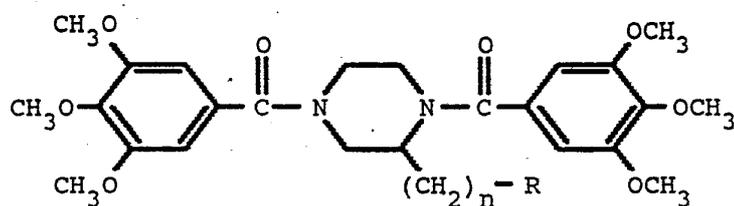
Les composés de l'invention ont également été étudiés sur le bronchospasme immun induit par injection d'antigène chez le cobaye sensibilisé passivement par injection d'un immunosérum hétérologue contenant des IgE. La dose de 25 mg/kg per os de l'un quelconque des composés réduit ce bronchospasme de 15 à 49 %, selon le composé et la dose de 5 mg/kg, de 25 à 53 %, selon le composé.

POSOLOGIE - PRESENTATION

En thérapeutique humaine, les doses quotidiennes vont de 0,2 à 2 g par voie orale et de 0,01 à 0,2 g par voie injectable. Pour l'administration orale, les formes préférées sont les comprimés et les gélules contenant 0,1 g à 0,5 g de principe actif par unité de dosage. Pour l'administration par voie injectable, la forme préférée est l'ampoule contenant 0,01 g ou 0,05 g de principe actif.

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

1.- Compositions thérapeutiques à base de dérivés de la pipérazine répondant à la formule générale I



I

dans laquelle $-(\text{CH}_2)_n-$ représente un groupement alcoyle en chaîne droite ou ramifiée, n prenant les valeurs de 1 à 20, et R représente un atome d'hydrogène, un reste alcoyle ramifié, un groupement cycloalcoyle ayant de 5 à 10 atomes de carbone, un groupement phényle éventuellement substitué, par un ou plusieurs, atomes de chlore, groupements méthyle ou méthoxy ou groupements alcényle, en chaîne droite ou ramifiée, ayant de 3 à 11 atomes de carbone, ou de l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptable, associé à l'excipient approprié à la forme d'administration choisie.

2.- Compositions thérapeutiques selon la revendication 1, et présentée pour l'administration orale, contenant 0,1 à 0,5 g de principe actif par unité de dosage.

3.- Compositions thérapeutiques selon la revendication 1, et présentée pour l'administration par voie injectable, contenant 0,01 à 0,05 g de principe actif par unité de dosage.