Office de la Propriété Intellectuelle du Canada
Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2541066 A1 2006/09/30

(21) 2 541 066

(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) A1

(22) Date de dépôt/Filing Date: 2006/03/30

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2006/09/30

(30) Priorité/Priority: 2005/03/30 (FR05/03071)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 295/14* (2006.01), *C07D 295/08* (2006.01), *A61K 31/495* (2006.01)

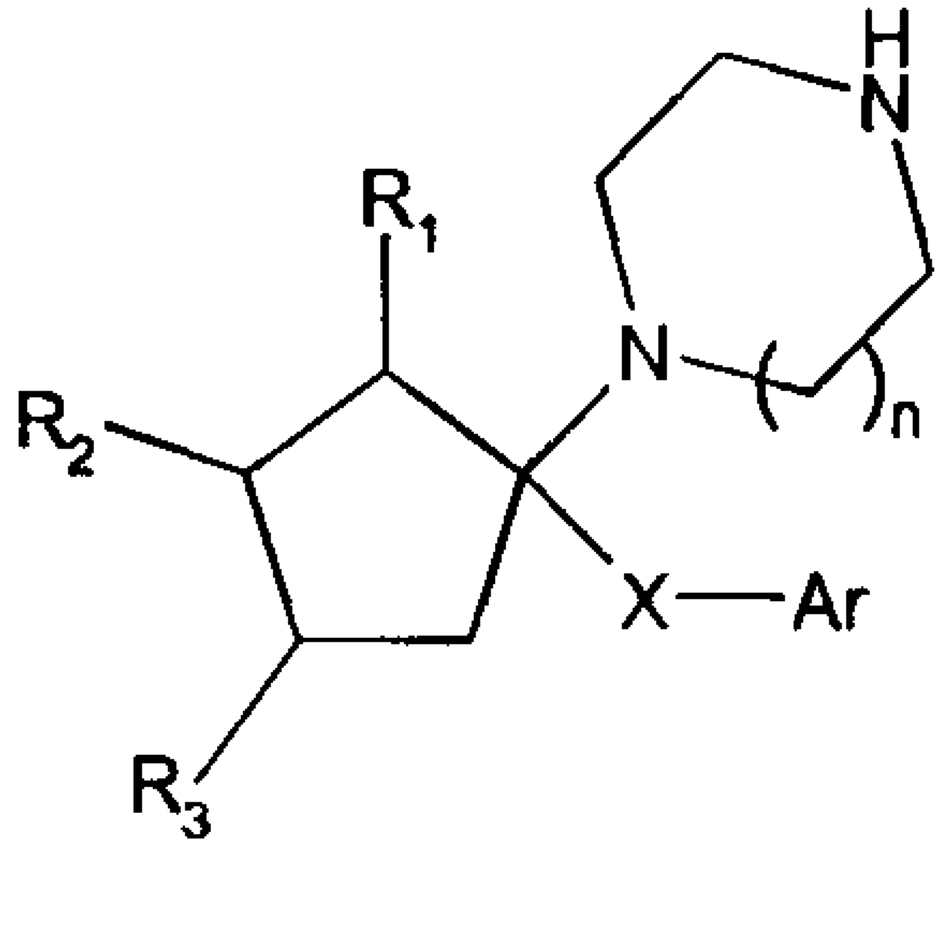
(71) Demandeur/Applicant:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
DE NANTEUIL, GUILLAUME, FR;
PORTEVIN, BERNARD, FR;
GLOANEC, PHILIPPE, FR;
MILLAN, MARK, FR;
ORTUNO, JEAN-CLAUDE, FR;
MANNOURY LA COUR, CLOTILDE, FR;
GOBERT, ALAIN, FR

(74) Agent: OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L.,S.R.L.

(54) Titre : DERIVES D`INDANYL-PIPERAZINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(54) Title: DERIVATIVES OF INDANYL-PIPERAZINES, THE PROCESS FOR PREPARING THEM AND THE PHARMACEUTICAL COMPOUNDS THAT CONTAIN THEM



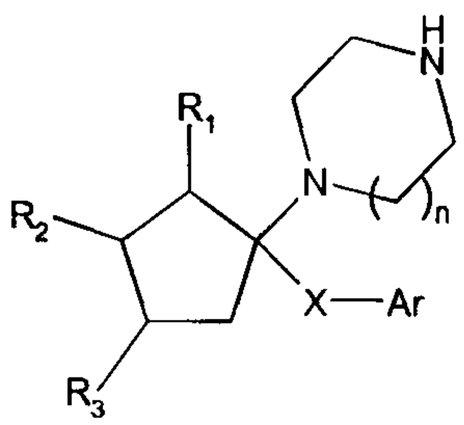
(I)

(57) Abrégé/Abstract:
Composé de formule (I) (voir formule I) dans laquelle - R_3 représente un atome d'hydrogène, et R_1 et R_2 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène, naphtalène ou quinoléine, chacun de ces cycles étant éventuellement substitué, ou bien R_1 représente un atome d'hydrogène, et R_2 et R_3 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène, naphtalène ou quinoléine, chacun de ces cycles étant éventuellement substitué, - n représente 1 ou 2, - -X- représente un groupement choisi parmi -$(CH2)_m$-O-Ak-, -$(CH2)_m$-NR_4-Ak-, - (CO)-NR_4-Ak- et -$(CH2)_m$-NR_4-(CO)-, m représente un entier compris entre 1 et 6 inclus, Ak représente une chaîne alkylène éventuellement substituée, et R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, - Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable. Médicaments.

ABREGE

DERIVES D'INDANYL-PIPERAZINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

Composé de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- R_3 représente un atome d'hydrogène, et R_1 et R_2 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène, naphtalène ou quinoléine, chacun de ces cycles étant éventuellement substitué,

ou bien R_1 représente un atome d'hydrogène, et R_2 et R_3 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène, naphtalène ou quinoléine, chacun de ces cycles étant éventuellement substitué,

- n représente 1 ou 2,
- -X- représente un groupement choisi parmi $-(CH_2)_m-O-Ak-$, $-(CH_2)_m-NR_4-Ak-$, $-(CO)-NR_4-Ak-$ et $-(CH_2)_m-NR_4-(CO)-$,

m représente un entier compris entre 1 et 6 inclus, Ak représente une chaîne alkylène éventuellement substituée, et R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,

- Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle,

ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Médicaments.

DERIVES D'INDANYL-PIPERAZINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DEFENSE
F-92415 COURBEVOIE CEDEX

INVENTEURS : **G. DE NANTEUIL**
B. PORTEVIN
P. GLOANEC
M. MILLAN
J-C. ORTUNO
C. MANNOURY LA COUR
A. GOBERT

La présente invention concerne des dérivés d'indanyl-pipérazines, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent, ainsi que leur utilisation en tant qu'inhibiteurs de recapture de la sérotonine et antagonistes NK_1.

Les composés de la présente invention agissent comme inhibiteurs de recapture de la sérotonine.

A ce titre, ils sont utiles dans le traitement des états dépressifs (Goodnick and Goldstein, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Cheer and Goa, *Drugs* 2001, 61:81-110; MacQueen et al, *CNS Drug Rev* 2001, 7:1-24; Wagstaff et al, *Drugs* 2002, 62:655-703), des états anxieux tels que l'anxiété généralisée, les attaques de paniques et les phobies (Feighner, *J Clin Psychiatry* 1999, 60 (Suppl 22):18-22; Bakker et al, *Int clin Psychopharmacol* 2000, 15 (Suppl 2):S25-S30; Davidson, *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 15 (suppl 1):S13-S17; Schneier, *J Clin Psychiatry* 2001, 62 (Suppl 1):43-48), l'impact néfaste du stress tantôt psychologique (Marona-Lewicka and Nichols, *Stress* 1997, 2:91-100; Mar et al, *Pharmacol Biochem Behav* 2002, 73:703-712; Will et al, *Mol Psychiatry* 2003, 8:925-932; Ballenger, *J Clin Psychiatry* 2004, 65:1696-1707), tantôt neurotoxique (Malberg and Duman, *Neuropsychopharmacology* 2003, 28:1562-1571; Santarelli et al, *Science* 2003, 301:805-809; Czeh et al, *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:67-79; Malberg and Schechter, *Curr Pharm Des* 2005, 11:145-155), des états impulsifs tels que les "TOC", ou troubles de comportement obsessionnel-compulsif (Njung'e and Handley, *Br J Pharmacol* 1991, 104:105-112; Ichimaru et al, *Jpn J Pharmacol* 1995, 68:65-70; Pigott and Seay, *J Clin Psychiatry* 1999, 60:101-106; Vythilingum et al, *Int Clin Psychopharmacol* 2000, 15 (Suppl 2)S7-S13), des états agressifs (Knutson et al, *Am J Psychiatry* 1998, 155:373-379; Lanctot et al, *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:646-654; New et al, *Psychopharmacology* 2004, 176:451-458), de l'obésité et des troubles de l'appétit tels que la boulimie (Proietto et al, *Expert Opin Investig Drugs* 2000, 9:1317-1326; Ljung et al, *J Intern Med* 2001, 250:219-224; Appolinario et al, *CNS Drugs* 2004, 18:629-651; Appolinario and McElroy, *Curr Drug Targets* 2004, 5:301-307), des états douloureux (Aragona et al, *Eur J Pain* 2005, 9:33-38; Millan et al, *Neuropharmacology* 2002, 42:677-684; Duman et al, *J Pharmacol Sci* 2004, 94:161-165; Otsuka et al, *J Anesth* 2004, 15:154-158); en rapport avec ces éléments, des troubles de comportements et de

dégénération neuronale liées à la démence et d'autres maladies du vieillissement (Lyketos et al, *Am J Psychiatry* 2000, 157:1686-1689; Lanctot et al, *J Neuropsyhiatry Clin Neurosci* 2001, 13:5-21; Lanctot et al, *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:646-654; Pollock et al, *Am J Psychiatry* 2002, 159:460-465).

De plus, les composés de la présente invention sont également actifs comme antagonistes de neurokinine NK_1.

A ce titre, ils sont également utiles dans le traitement des états dépressifs (Rupniak et al, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Rupniak et al, *Neuropharmacology* 2003, 44:516-523; Kramer et al, *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:385-392; Dableh et al, *Eur J Pharmacol* 2005, 507:99-105), des états anxieux tels que l'anxiété généralisée, les attaques de paniques et les phobies (Rupniak et al, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Santarelli et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98:1912-1927; Varty et al, *Neuropsychopharmacology* 2002, 27:371-379; Rupniak and Kramer, *Neuropsychopharmacology* 2002, 13:169-177), de l'impact néfaste du stress, tantôt psychologique (Ballard et al, *Eur J Pharmacol* 2001, 412:255-264; Rupniak and Kramer, *Neuropsychopharmacology* 2002, 13:169-177; Spooren et al, *Eur J Pharmacol* 2002, 435:161-170; Steinberg et al, *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 303:1180-1188), tantôt neurotoxique (Van der Hart et al, *Mol Psychiatry* 2002, 7:933-941; Morcuende et al, *Eur J Neurosci* 2003, 18:1828-1836; Guest et al, *Brain Res* 2004, 1002:1-10; Czeh et al, *Neuropsychopharmacology* 2005, 30:67-79), des états impulsifs tels que les troubles du comportement obsessionnel-compulsif (Culman et al, *Br J Pharmacol* 1995, 114:1310-1316; Tschöpe et al, *Br J Pharmacol* 1992, 107:750-755; Rupniak et al, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508; Millan et al, *Neuropharmacology* 2002, 42:677-684), des états agressifs (Siegel and Schubert, *Rev Neurosci* 1995, 6:47-61; De Felipe et al, *Nature* 1998, 392:394-397; Rupniak et al, *Behav Pharmacol* 2001, 12:497-508), mais aussi de l'abus de drogue (Murtra et al, *Nature* 2000, 405:180-183; Ripley et al, *Neuropharmacology* 2002, 43:1258-1268; Gadd et al, *J Neurosci* 2003, 23:8271-8280), des états psychotiques (Zachrisson et al, *Eur Neuropsychopharmacol* 2000, 10:355-363) et de l'induction des effets moteurs extrapyramidaux par les antipsychotiques (Anderson et al, *J Pharmacol Exp Ther* 1995, 274:928-936, Steinberg et al, *J Pharmacol Exp Ther* 2002, 303:1180-1188), des dysfonctions sexuelles (Priest et al, *Brain Res Mol Brain Res* 1995,

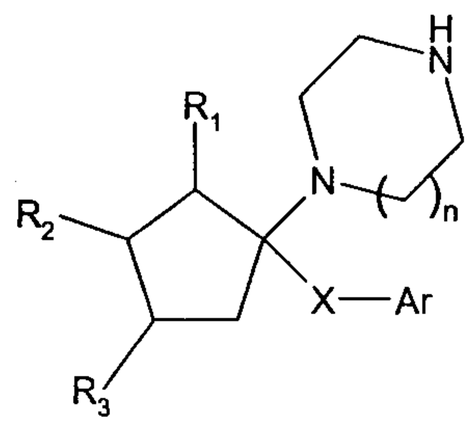
28:61-71; Daniels et al, *Neurosci Lett* 2003, 338:111-114; Kramer et al, *Science* 1998, 281 :1640-1644; Kramer et al, *Neuropsychopharmacology* 2004, 29:385-392), des perturbations des rythmes chronobiologiques tels que les rythmes circadiens (Shibata et al *Brain Res* 1992, 597:257-263; Challet et al, *Brain Res* 1998, 800:32-39; Challet et al *Neuropharmacology* 2001, 40:408-415; Gannon et al, *Neuropharmacology*, in press), de la douleur (Seguin et al, *Pain* 1995, 61:325-343; De Felipe et al, *Nature* 1998, 392:394-397; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312) et/ou l'inflammation (Seabrook et al, *Eur J Pharmacol* 1996, 317:129-135; Holzer, *Digestion* 1998, 59:269-283; Joos and Pauwels, *Curr Opin Pharmacol* 2001, 1:235-241; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312), de la nausée et d'autres troubles gastro-intestinaux (McAllister and Pratt *Eur J Pharmacol* 1998, 353:141-148; Gardner et al, *Regulatory Peptides* 1996, 65:45-53; Patel and Lindley, *Expert Opin. Pharmacother* 2003, 4:2279-2296; Sanger, *Br J Pharmacol* 2004, 141:1303-1312); et en rapport avec ces éléments, des troubles de comportements et de dégénération neuronale liés à la démence et d'autres maladies du vieillissement (Raffa, *Neurosci Biobehav Rev* 1998, 22:789-813).

Les composés actifs à la fois sur les récepteurs NK_1 et sur les sites de recapture de la sérotonine (5-HT) posséderaient des mécanismes complémentaires et synergiques pour contrôler les états impulsifs, agressifs, douloureux et surtout dépressifs. De plus, il a été montré qu'un blocage des récepteurs NK_1 potentialise l'influence des inhibiteurs de recapture de la 5-HT sur la transmission sérotoninergique : de ce fait, de tels composés devraient induire des effets antidépresseurs plus rapides et plus robustes (Guiard et al, *J Neurochem* 2004, 89:54-63; Froger et al, *J Neurosci* 2001, 21:8188-8197). Par ailleurs, les effets anxiolytiques rapides des antagonistes NK_1 seraient complémentaires des effets anxiolytiques des inhibiteurs de recapture de la 5-HT qui s'expriment après un traitement à long terme. Quant aux effets anxiogènes provoqués par la 5-HT en début de traitement (Bagdy et al, *Int J Neuropsychopharmacol* 2001, 4:399-408), ils devraient être prévenus par les propriétés antagonistes NK_1 (Ballard et al, *Eur J Pharmacol* 2001, 412:255-264; Rupniak et al, *Neuropharmacology* 2003, 44:516-523). En ce qui concerne les autres effets indésirables liés au blocage de recapture de la 5-HT, comme les effets émétisants (Goldstein and Goodnick, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Edwards and Anderson, *Drugs* 1999, 57:507-533; Waugh and Goa, *CNS Drugs* 2003, 17:343-362) et

l'induction de dysfonctions sexuelles (Goldstein and Goodnick, *J Psychopharmacol* 1998, 12 (Suppl B):S55-S87; Montgomery et al, *J Affect disord* 2002, 69:119-140; Hirschfeld, *J Clin Psychiatry* 2003, 64 (Suppl 18):20-24), les antagonistes NK_1 pourraient également s'y opposer.

Par conséquent, les composés à la fois antagonistes NK_1 *et* inhibiteurs de recapture de la sérotonine devraient présenter des avantages thérapeutiques par rapport aux composés n'interagissant qu'avec l'une ou l'autre de ces deux cibles.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- R_3 représente un atome d'hydrogène, et R_1 et R_2 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène, naphtalène ou quinoléine, préférentiellement un cycle benzène, chacun de ces cycles étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi hydrogène, halogène et alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

ou bien R_1 représente un atome d'hydrogène, et R_2 et R_3 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène, naphtalène ou quinoléine, préférentiellement un cycle benzène, chacun de ces cycles étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi hydrogène, halogène et alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

- n représente 1 ou 2,

- -X- représente un groupement choisi parmi -$(CH_2)_m$-O-Ak-, -$(CH_2)_m$-NR_4-Ak-, -(CO)-NR_4-Ak- et -$(CH_2)_m$-NR_4-(CO)-,

  m représente un entier compris entre 1 et 6 inclus, Ak représente une chaîne alkylène C_1-C_6 linéaire ou ramifiée éventuellement substituée par un groupement hydroxy, et R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

- Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle,

leurs isomères optiques, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Par isomères optiques, on entend les énantiomères et diastéréoisomères.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique.

Par groupement aryle, on entend phényle, biphénylyle ou naphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié, alkoxy C_1-C_6 linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano et trihalogénoalkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié.

Par groupement hétéroaryle, on entend un groupement aromatique mono- ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle C_1-C_6

linéaire ou ramifié, alkoxy C_1-C_6 linéaire ou ramifié, hydroxy, et trihalogénoalkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié.

Parmi les groupements hétéroaryle, on peut citer à titre non limitatif les groupements thiényle et pyridyle.

n représente préférentiellement 1.

m représente préférentiellement 1.

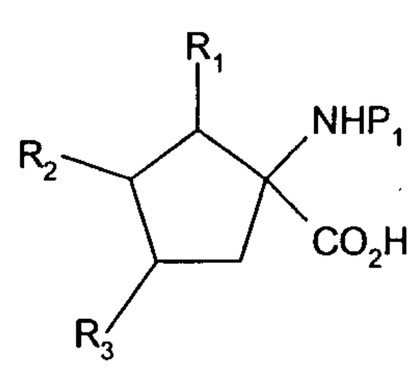
Ar représente préférentiellement un groupement aryle.

Les composés préférés selon l'invention sont :

- la 1-[(1RS)-1-(3,5-dibromo-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[(1RS)-1-(3,5-diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[2-(3,5-diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le N-(3,5-bis(trifluorométhyl)-benzyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-benzyl-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-[3,5-bis(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-(3,5-diméthylbenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le N-(3,5-difluorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le N-(3,5-dichlorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

- le (1RS)-N-(3,5-difluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indane-carboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la (1RS)-1-[1-(3,5-difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le N-(3-chloro-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-(3,5-difluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-difluoro-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- et la 1-[(1RS)-1-(3-bromo-5-fluorobenzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

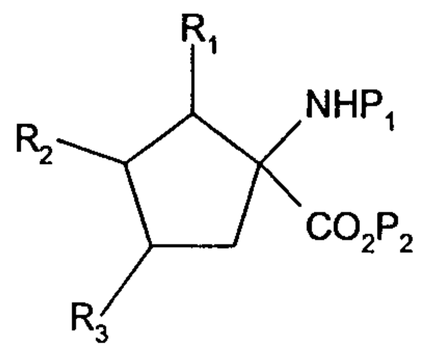
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) à partir du composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle R_1, R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I), et P_1 représente un groupement protecteur de la fonction amine,

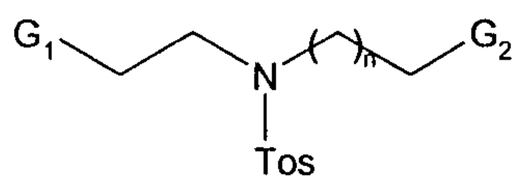
dont on protège la fonction acide, pour conduire au composé de formule (III) :



(III)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et P_1 sont tels que définis précédemment, et P_2 représente un groupement protecteur de la fonction acide qui est différent de P_1,

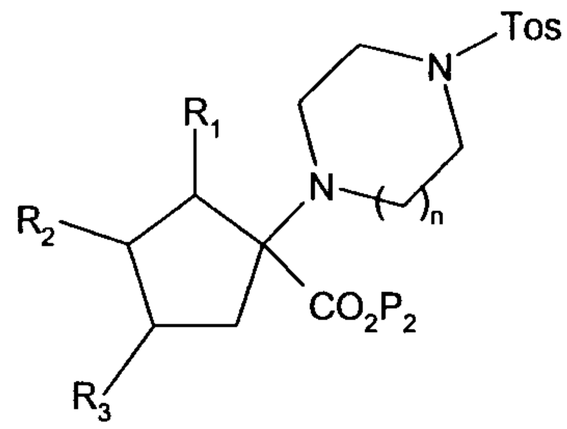
dont on déprotège la fonction amine avant de le mettre en réaction avec le composé de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle G_1 et G_2 représentent chacun un atome d'halogène ou un groupement p-toluènesulfonyloxy, Tos représente le groupement para-toluènesulfonyle, et n est tel que défini dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (V) :

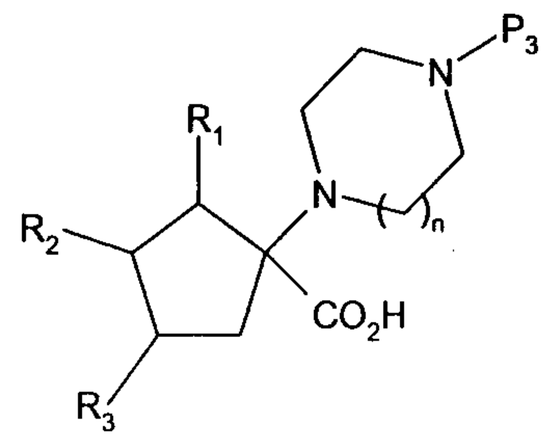


(V)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, P_2, n et Tos sont tels que définis précédemment,

dont on clive le groupement para-toluènesulfonyle,

déprotège la fonction acide, puis protège la fonction amine, pour conduire au composé de formule (VI) :



(VI)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et n sont tels que définis précédemment, et P_3 représente un groupement protecteur de la fonction amine,

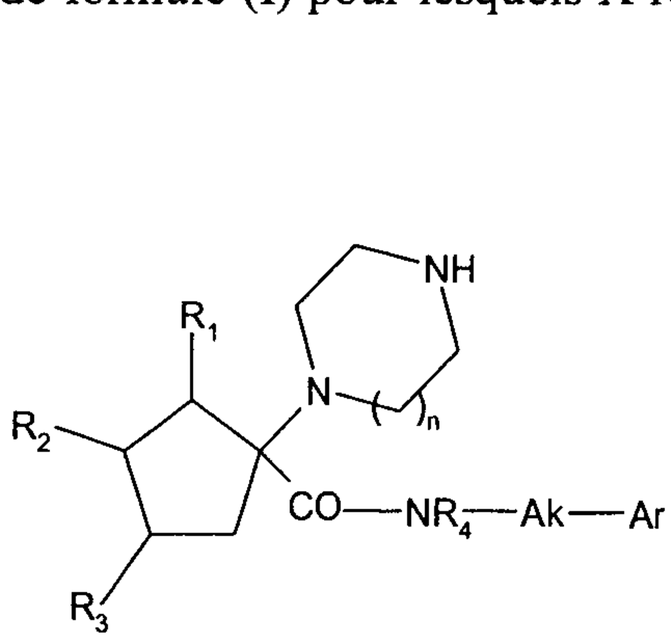
- composé de formule (VI) que l'on met en réaction, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (I) pour lesquels X représente $-(CO)-NR_4-Ak-$ ou $-CH_2-NR_4-Ak$, avec un composé de formule (VII) :

$HNR_4-Ak-Ar$ (VII)

dans laquelle R_4, Ak et Ar sont tels que définis dans la formule (I),

en présence d'un ou plusieurs agents de couplage,

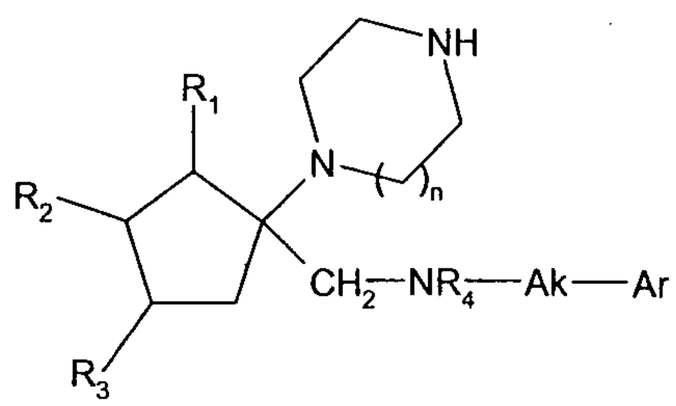
pour conduire, après déprotection de l'amine cyclique, aux composés de formule (Ia), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement $-(CO)-NR_4-Ak$:



(Ia)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4 et Ak sont tels que définis précédemment, et Ar est tel que défini dans la formule (I),

que l'on met en réaction, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (Ib), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement $-CH_2-NR_4$-Ak, avec un agent réducteur, pour conduire aux composés de formule (Ib) :

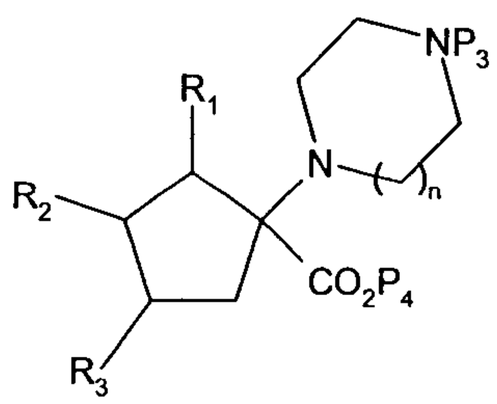


(Ib)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4, Ak et Ar sont tels que définis précédemment,

- ou bien composé de formule (VI) que l'on estérifie, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement $-CH_2-OAk-$ ou $-CH_2-NR_4-(CO)-$,

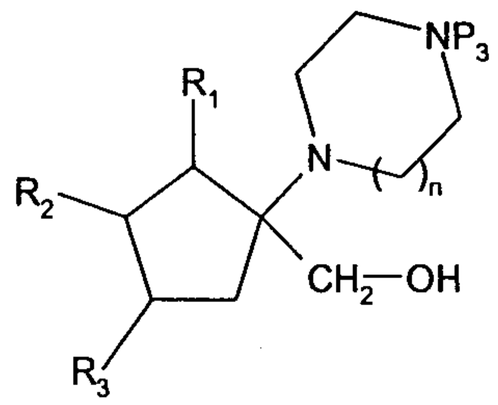
pour conduire au composé de formule (VIII) :



(VIII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n et P_3 sont tels que définis précédemment, et P_4 représente un groupement benzyle ou alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

que l'on met en présence d'un agent réducteur, pour conduire à l'alcool de formule (IX) :



(IX)

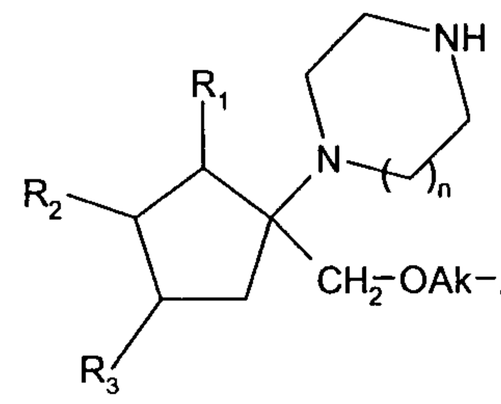
dans laquelle R_1, R_2, R_3, n et P_3 sont tels que définis précédemment,

alcool de formule (IX) que l'on met en réaction, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (Ic), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente le groupement $-CH_2-O-Ak-$, avec un composé de formule (X) :

Hal-Ak-Ar (X)

dans laquelle Ak et Ar sont tels que définis dans la formule (I), et Hal représente un atome d'halogène,

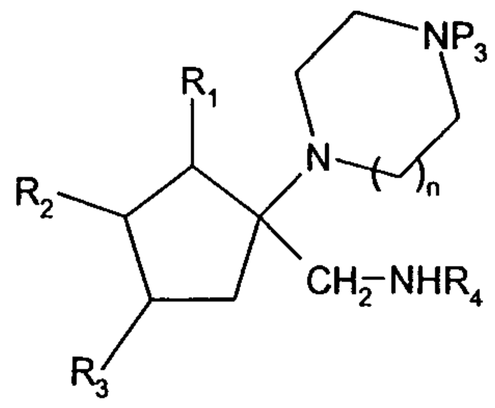
pour conduire après déprotection de l'amine cyclique aux composés de formule (Ic) :



(Ic)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, Ak et Ar sont tels que définis précédemment,

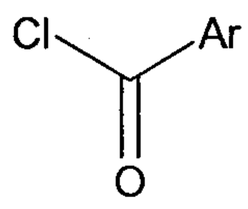
ou alcool de formule (IX) que l'on transforme par des réactions classiques de la chimie organique, en amine de formule (XI) :



(XI)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4, et P_3 sont tels que définis précédemment,

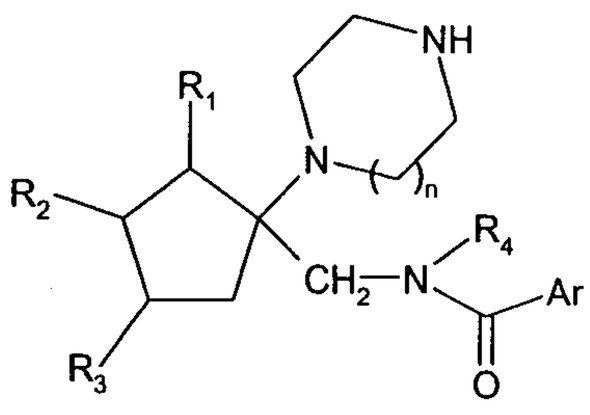
que l'on met en réaction avec un composé de formule (XII) :



(XII)

dans laquelle Ar est tel que défini dans la formule (I),

pour conduire, après déprotection de l'amine cyclique, aux composés de formule (Id), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement -CH_2-NR_4-(CO)- :

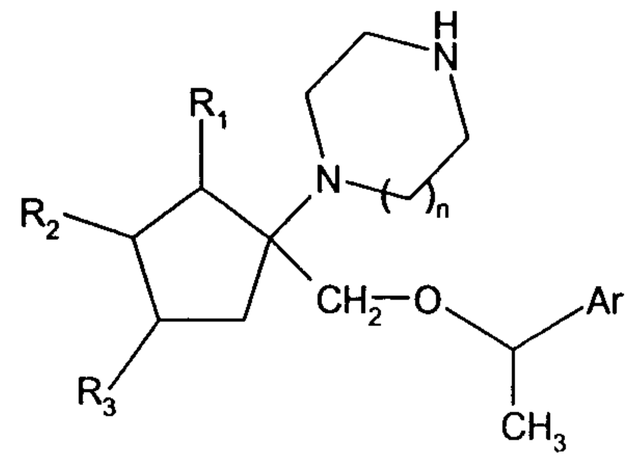


(Id)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4 et Ar sont tels que définis précédemment,

composés de formule (Ia), (Ib), (Ic) et (Id) que l'on purifie selon une technique classique de purification, dont on sépare, lorsqu'on le souhaite, les isomères optiques, et que l'on transforme, lorsqu'on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (Ie), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente le groupement de formule $-CH_2O-CH(CH_3)-$:



(Ie)

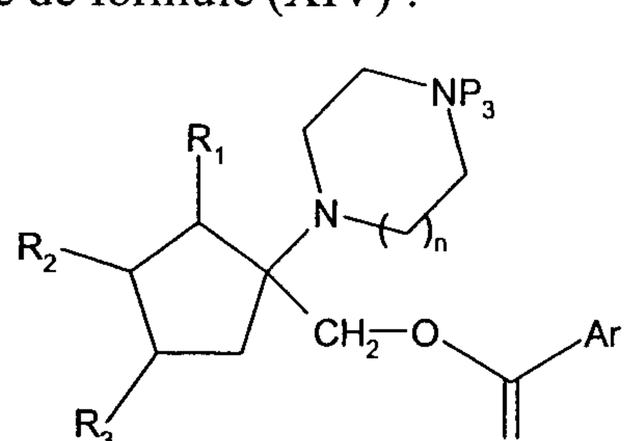
dans laquelle R_1, R_2, R_3, n et Ar sont tels que définis précédemment,

peuvent également être obtenus par condensation du composé de formule (IX) avec le composé de formule (XIII) :

$$Ar\text{-}CO_2H \qquad (XIII)$$

dans laquelle Ar est tel que défini précédemment,

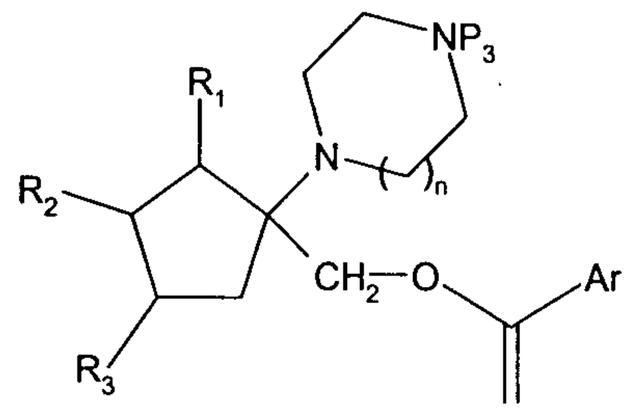
pour conduire au composé de formule (XIV) :



(XIV)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, Ar et P_3 sont tels que définis précédemment,

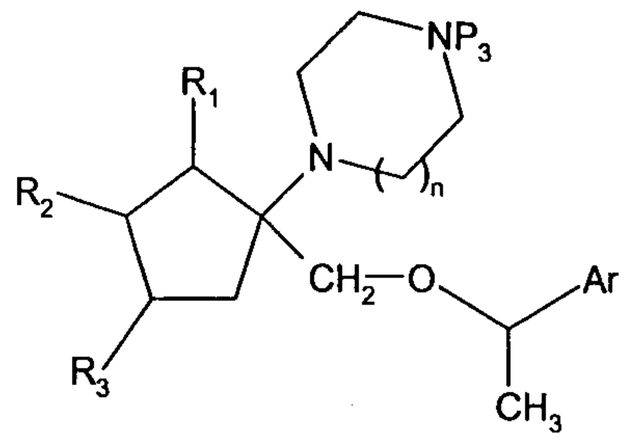
que l'on met en réaction avec du bis(cyclopentadiényl)diméthyltitane, pour conduire au composé de formule (XV) :



(XV)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, Ar et P_3 sont tels que définis précédemment,

que l'on hydrogène, pour conduire au composé de formule (XVI) :



(XVI)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, Ar et P_3 sont tels que définis précédemment,

dont on déprotège l'amine, pour conduire au composé de formule (Ie),
dont on sépare, lorsqu'on le souhaite, les isomères optiques, et que l'on transforme, lorsqu'on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de la présente invention sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et des antagonistes NK_1. Ils sont utiles, en tant que médicament, pour le traitement des états dépressifs, des états anxieux, des troubles impulsifs, des comportements agressifs, de l'abus de drogue, de l'obésité et des troubles de l'appétit, de la douleur et l'inflammation, des démences, des états psychotiques, des perturbations des rythmes chronobiologiques, de la nausée et des troubles gastro-intestinaux.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule (I), ou son sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les capsules, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection, et la prise de traitements éventuels associés et s'échelonne de

0,5 mg à 500 mg en une ou plusieurs prises par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention. Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus. Les différentes préparations conduisent à des intermédiaires de synthèse utiles pour la préparation des composés de l'invention.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse).

Par composé de configuration (1α), on entend composé choisi parmi les composés de configurations absolues (1R) et (1S), étant entendu que lorsque le composé (1α) représente le composé de configuration (1R), alors le composé (1β) représente l'autre énantiomère.

Par composé de configuration (1α'), on entend composé choisi parmi les composés de configurations absolues (1R) et (1S), étant entendu que lorsque le composé (1α') représente le composé de configuration (1R), alors le composé (1β') représente l'autre énantiomère.

Par composé de configuration (1RS), on entend mélange racémique des 2 énantiomères de configurations absolues (1R) et (1S).

<u>PREPARATION 1</u> : Acide (1RS)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxylique.

<u>Stade A</u> : (1RS)-1-[(Tert-butyloxycarbonyl)-amino]-1-indanecarboxylate de benzyle.

A 0,140 mole d'acide 1-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-1-indanecarboxylique sont ajoutés 750 ml de diméthylformamide, puis 0,147 mole de carbonate de césium. On agite ensuite pendant 2h30 à température ambiante, puis on coule goutte à goutte en 1/2h 0,145 mole de

bromure de benzyle en solution dans 150 ml de diméthylformamide et agite 20h à température ambiante.

On filtre les sels minéraux et évapore le solvant. Le résidu est redissout dans de l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. La phase organique est séchée puis évaporée, pour conduire au produit attendu.

IR ν: 3284 nm^{-1} –NH

1735-1672 cm^{-1} >C=0

<u>Stade B</u> : (1RS)-1-Amino-1-indanecarboxylate de benzyle, chlorhydrate.

0,471 Mole du composé obtenu au stade précédent sont ajoutés à 2 l d'acétate d'éthyle. On fait passer sous agitation pendant 1h15 un courant d'acide chlorhydrique gaz puis continue l'agitation 20h à température ambiante. Par évaporation de l'acétate d'éthyle, on obtient le produit attendu.

IR ν: 1741 cm^{-1} >C=0

<u>Stade C</u> : (1RS)-1-[4-(Paratoluènesulfonyl)1-pipérazinyl]-1- indanecarboxylate de benzyle.

A 0,235 mole du composé obtenu au stade précédent sont ajoutés 750 ml de diméthylformamide, 750 ml de diisopropyléthylamine et 0,235 mole de *N, N* bis (2-chloroéthyl) paratoluène sulfonamide. On porte 48h au reflux puis évapore les solvants. Le résidu est dissout dans de l'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. La phase organique est séchée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant un mélange chlorure de méthylène – acétate d'éthyle 98-2, pour conduire au produit attendu.

IR	ν	C=O	1728 cm^{-1}
		SO_2 asymétrique	1348 cm^{-1}
		SO_2 symétrique	1164 cm^{-1}

<u>Stade D</u> : Acide (1RS)-1-[4-(paratoluènesulfonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxylique.

A 0,181 mole du composé obtenu au stade précédent sont ajoutés 620 ml de dioxanne, puis 620 ml de soude 1N et 360 ml d'eau. On porte 20h au reflux, puis évapore le dioxanne. On neutralise par addition de 620 ml d'acide chlorhydrique 1N puis extrait par du chlorure de méthylène. La phase organique est séchée et évaporée. Le résidu est cristallisé dans de l'éther éthylique puis filtré, pour conduire au produit attendu.

IR ν OH 1800-3000 cm^{-1}

C=O 1706 cm^{-1}

C=O 1596 cm^{-1}

SO_2 1348-1165 cm^{-1}

CH... 772-732 cm^{-1}

<u>Stade E</u> : Acide (1RS)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxylique, dibromhydrate.

A 100 ml d'une solution 30% d'acide bromhydrique dans l'acide acétique sont ajoutés 40 ml d'acide acétique, 12,5 mmoles de naphtalène et 12,5 mmoles du composé obtenu au stade précédent. On porte 1h au reflux puis concentre. Le résidu est repris à l'eau, la phase aqueuse lavée à l'acétate d'éthyle puis évaporée. Le résidu solide est lavé à l'acétonitrile puis séché, pour conduire au produit attendu.

IR ν C=O 1740 cm^{-1}

<u>Stade F</u> : Acide (1RS)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxylique.

A 9,26 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont ajoutés 40 ml de dioxanne et 37 ml de soude 1N. A la solution obtenue, on ajoute goutte à goutte à température ambiante une solution de 10,2 mmoles de diterbutyl dicarbonate dans 100 ml de dioxanne. On agite 5h, puis évapore le dioxanne. On amène à pH= 4-5 par de l'acide chlorhydrique 1 N, sature par du chlorure de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée et évaporée, pour conduire au produit attendu.

IR ν OH 2200-2300 cm^{-1}

C=O 1624-1731 cm^{-1}

PREPARATION 2 : Acide 2-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-2-indanecarboxylique.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation 1, en remplaçant, au stade A, l'acide 1-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-1-indanecarboxylique par l'acide 2-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-2-indanecarboxylique, et le bromure de benzyle par le 1-bromoéthane.

EXEMPLE 1 : 1-[(1RS)-1-(3,5-Dibromo-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : (1RS)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxylate de benzyle.

A 63,5 mmoles du composé de la préparation 1 sont ajoutés 550 ml de diméthylformamide et 66 mmoles de carbonate de césium; on agite 2h à température ambiante puis ajoute goutte à goutte en ½ h une solution de 65,7 mmoles de bromure de benzyle dans 50 ml de diméthylformamide. On continue l'agitation 20h à température ambiante puis évapore le solvant. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle; la phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée, pour conduire au produit attendu sous forme d'une huile incolore.

Stade B : (1RS)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-hydroxyméthyl-indane.

A 250 ml de tétrahydrofurane et 63,2 mmoles d'hydrure de lithium et d'aluminium, est ajoutée en 1h15, en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 20°C, une solution de 57,5 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 550 ml de tétrahydrofurane. Après l'addition, on continue l'agitation 1/2h à 20°C, puis hydrolyse par 50 ml d'isopropanol, suivis de 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. On filtre et évapore le filtrat, et le résidu, redissout dans de l'acétate d'éthyle, est lavé à l'eau. La phase organique séchée et évaporée conduit au produit attendu.

IR ν OH 3440 cm^{-1}

C=O 1691 cm^{-1}

<u>Stade C</u> : 4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-[(1RS)-1-(3,5-dibromo-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine.

A 30 ml de diméthylformamide et 5,4 mmoles d'hydrure de sodium 95% est ajoutée en 10 minutes une solution de 3,6 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 50 ml de diméthylformamide. On porte 1/2h à 50-60°C puis laisse revenir à température ambiante. On ajoute 0,36 mmole d'iodure de tétrabutylammonium puis, en 10 mn, une solution de 5,4 mmoles de bromure de 3,5-dibromobenzyle dans 30 ml de diméthylformamide. On continue l'agitation 20 h à température ambiante.

On évapore solvant, puis redissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau et par une solution de chlorure de sodium. La phase organique est séchée et évaporée. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant CH_2Cl_2-AcOEt 90-10), pour conduire au produit attendu.

IR ν C=O 1688 cm^{-1}

<u>Stade D</u> : 1-[(1RS)-1-(3,5-Dibromo-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

A 2,75 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans 30 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés 15 ml d'une solution 1N d'acide chlorhydrique dans le dioxanne. Après 20 h d'agitation à température ambiante, le précipité obtenu est filtré et lavé à l'acétate d'éthyle, puis redissout dans l'eau. Après évaporation et séchage, on obtient le produit attendu.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*45,60*	*4,74*	*5,06*	*12,82*
Trouvé	*45,95*	*4,80*	*5,12*	*13,16*

<u>EXEMPLE 2</u> : 1-[(1RS)-1-(3,5-Diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit à l'Exemple 1, en remplaçant au stade C le bromure de 3,5-dibromobenzyle par le bromure de 3,5-diméthylbenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*65,24*	*7,62*	*6,62*	*16,75*
Trouvé	*65,71*	*7,49*	*6,53*	*16,46*

EXEMPLE 3 : 1-[2-(3,5-Diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : 2-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-2-hydroxyméthyl-indane.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A et B de l'Exemple 1, en remplaçant au stade A le composé de la préparation 1 par le composé de la préparation 2.

Stade B : 1-[2-(3,5-Diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades C et D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade A précédent et de bromure de 3,5-diméthylbenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*65,24*	*7,62*	*6,62*	*16,75*
Trouvé	*65,92*	*7,52*	*6,64*	*16,91*

EXEMPLE 4 : (1RS)-N-(3,5-Dibromobenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1RS)-N-(3,5-Dibromobenzyl)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

A 2 mmoles du composé de la préparation 1 sont ajoutés 50 ml de diméthylformamide, 2 mmoles de 3,5-dibromobenzylamine, 2 mmoles de 1-hydroxybenzotriazole et 2 mmoles de

dicyclohexylcarbodiimide. On agite 20h à température ambiante puis évapore. Le résidu est ensuite repris à l'acétate d'éthyle. On élimine par filtration la dicyclohexylurée formée, puis lave la phase organique par une solution saturée de bicarbonate de sodium, suivie d'une solution saturée en chlorure de sodium. Après séchage, évaporation et purification par chromatographie sur gel de silice (éluant CH_2Cl_2-AcOEt 95-5), on obtient le produit attendu.

IR ν NH 3347 cm^{-1}

C=O 1668 cm^{-1}

<u>Stade B</u> : (1RS)-N-(3,5-Dibromobenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

A 1,6 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans 30ml d'acétate d'éthyle, sont ajoutés 15 ml d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxanne, puis le milieu réactionnel est agité 20h à température ambiante. Le précipité obtenu est filtré, puis redissout dans 5 ml d'eau.

Après évaporation de l'eau et séchage, on obtient le produit attendu.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*44,55*	*4,45*	*7,42*	*12,52*
Trouvé	*44,92*	*4,61*	*7,44*	*11,54*

<u>EXEMPLE 5</u> : N-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-benzyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'exemple 4 à partir du composé de la préparation 2 et de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzylamine.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,44*	*4,63*	*7,72*	*11,88*
Trouvé	*51,42*	*4,73*	*7,71*	*10,82*

EXEMPLE 6 : [3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-N-{[2-(1-pipérazinyl-indan-2-yl]-méthyl}-méthanamine, trichlorhydrate.

A 3 mmoles du composé de l'exemple 5 en solution dans 80 ml de tétrahydrofurane sont ajoutés sous azote et en 20 mn, 30 mmoles d'une solution 2N de borane diméthylsulfure dans le tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 18h, puis ramené à température ambiante. On ajoute alors au goutte à goutte 50 ml d'acide chlorhydrique 4N, puis on porte à nouveau à reflux pendant 20h, avant d'évaporer les solvants, alcaliniser par de la soude et extraire le mélange réactionnel à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium, séchée puis évaporée. Après purification par chromatographie, salification par de l'acide chlorhydrique et évaporation, on obtient après séchage le produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*49,69*	*5,02*	*7,56*	*17,22*
Trouvé	*49,77*	*5,01*	*7,38*	*17,37*

EXEMPLE 7 : N-Benzyl N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4 à partir du composé de la préparation 2 et de N-benzyl-N-méthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,66*	*6,99*	*9,95*	*15,37*
Trouvé	*63,64*	*6,71*	*10,24*	*15,86*

EXEMPLE 8 : 1-[(1α)-1-(3,5-Diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne chirale HPLC du composé de

l'exemple 2.

EXEMPLE 9 : 1-[(1β)-1-(3,5-Diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est le deuxième des énantiomères obtenus par séparation sur colonne chirale HPLC du composé de l'exemple 2.

EXEMPLE 10 : (1RS)-N-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-benzyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, en remplaçant au stade A la 3,5-dibromobenzylamine par la 3,5-bis(trifluorométhyl)benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*50,75*	*4,63*	*7,72*	*13,03*
Trouvé	*51,08*	*4,86*	*7,79*	*13,45*

EXEMPLE 11 : (1RS)-N-Benzyl-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,27*	*6,86*	*9,73*	*17,91*

EXEMPLE 12 : 1-[2-(Biphényl-4-ylméthoxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la

préparation 2 et de bromure de biphényl-4-ylméthyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*68,78*	*6,84*	*5,94*	*15,04*
Trouvé	*69,38*	*7,09*	*5,99*	*15,03*

EXEMPLE 13 : 1-[2-(3,5-Diméthoxy-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3,5-diméthoxybenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*60,66*	*7,08*	*6,15*	*15,57*
Trouvé	*60,96*	*7,30*	*6,07*	*15,71*

EXEMPLE 14 : 1-[2-(3,5-Dichloro-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3,5-dichlorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,33*	*5,64*	*6,03*	*30,55*
Trouvé	*54,08*	*5,31*	*6,12*	*30,15*

EXEMPLE 15 : 1-[2-(3,4-Dichloro-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3,4-dichlorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,33*	*5,64*	*6,03*	*30,55*
Trouvé	*53,99*	*5,46*	*6,03*	*29,99*

EXEMPLE 16 : 1-[2-(3,5-Dibromo-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3,5-dibromobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*45,60*	*4,74*	*5,06*	*12,82*
Trouvé	*45,48*	*4,83*	*5,03*	*12,79*

EXEMPLE 17 : 1-[2-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-benzyloxyméthyl]-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3,5-bis(trifluorométhyl)-benzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,99*	*4,93*	*5,27*	*13,34*
Trouvé	*52,48*	*5,05*	*5,34*	*13,12*

EXEMPLE 18 : (1RS)-N-Benzyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4 en remplaçant, au stade A, la 3,5-dibromobenzylamine par la benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*61,77*	*6,66*	*10,29*	*17,36*
Trouvé	*61,63*	*7,06*	*10,24*	*17,38*

EXEMPLE 19 : 1-[2-(Naphtalén-2-ylméthoxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de naphtalén-2-yl méthyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*67,41*	*6,79*	*6,29*	*15,92*
Trouvé	*66,99*	*7,18*	*6,29*	*15,69*

EXEMPLE 20 : (1RS)-N-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-3,5-bis(trifluorométhyl)-benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Trouvé	*51,40*	*4,85*	*7,48*	*11,77*

EXEMPLE 21 : N-(3,5-Dichlorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3,5-dichlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*52,85*	*5,28*	*8,80*	*29,71*
Trouvé	*53,30*	*5,34*	*9,00*	*28,89*

EXEMPLE 22 : (1α)-N-[(1S)-1-Phénéthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1RS)-N-[(1S)-1-Phénéthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de (1S)-1-phénéthylamine.

Stade B : (1α)-N-[(1S)-1-Phénéthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par séparation par chromatographie sur silice du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1S)-1-Phénéthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,69*	*7,21*	*9,85*	*16,54*

EXEMPLE 23 : (1β)-N-[(1S)-1-Phénéthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 22.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,57*	*7,08*	*9,90*	*16,32*

EXEMPLE 24 : (1α)-N-[(1R)-1-Phénéthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1RS)-N-[(1R)-1-Phénéthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de (1R)-1-phénéthylamine.

Stade B : (1α)-N-[(1R)-1-Phénéthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par séparation par chromatographie sur silice du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1R)-1-Phénéthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,69*	*7,21*	*9,85*	*16,54*

<u>EXEMPLE 25</u> : (1β)-N-[(1R)-1-Phénéthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 24.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,71*	*7,25*	*9,92*	*16,27*

<u>EXEMPLE 26</u> : (1RS)-N-(2-Phénéthyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4 en remplaçant, au stade A, la 3,5-dibromobenzylamine par la 2-phénéthylamine.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,34*	*7,17*	*9,83*	*16,65*

<u>EXEMPLE 27</u> : (1RS)-N-(3,4-Dichlorobenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4 en remplaçant, au stade A, la 3,5-dibromobenzylamine par la 3,4-dichlorobenzylamine.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,85*	*5,28*	*8,80*	*29,71*
Trouvé	*53,26*	*5,52*	*8,83*	*28,98*

<u>EXEMPLE 28</u> : 2-(1-Pipérazinyl)-N-(3-pyridylméthyl)-2-indanecarboxamide, trichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3-pyridylméthylamine.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,88*	*6,10*	*12,57*	*23,86*
Trouvé	*53,94*	*6,20*	*12,30*	*23,76*

<u>EXEMPLE 29</u> : 2-(1-Pipérazinyl)-N-(2-thiénylméthyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 2-thiénylméthylamine.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculé	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Trouvé	*54,96*	*6,07*	*10,75*	*7,53*	*16,56*

<u>EXEMPLE 30</u> : 2-(1-Pipérazinyl)-N-[4-(trifluorométhyl)-benzyl]-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 4-(trifluorométhyl)-benzylamine.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,47*	*5,50*	*8,82*	*14,88*
Trouvé	*55,13*	*5,43*	*8,93*	*14,98*

<u>EXEMPLE 31</u> : N-(2-Phénéthyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 2-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*63,42*	*6,91*	*10,06*	*16,63*

EXEMPLE 32 : N-(1-Naphtyl-méthyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 1-naphtylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*65,50*	*6,38*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*65,86*	*6,52*	*9,83*	*14,72*

EXEMPLE 33 : (1RS)-N-(2,4-Dichlorobenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, en remplaçant au stade A la 3,5-dibromobenzylamine par la 2,4-dichlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,85*	*5,28*	*8,80*	*29,71*
Trouvé	*53,69*	*5,31*	*8,84*	*30,27*

EXEMPLE 34 : (1RS)-1-(1-Pipérazinyl)-N-(3-thiénylméthyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, en remplaçant au stade A la 3,5-dibromobenzylamine par la 3-thiénylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculé	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Trouvé	*55,68*	*6,33*	*10,28*	*7,62*	*17,79*

EXEMPLE 35 : (1RS)-1-(1-Pipérazinyl)-N-(2-thiénylméthyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, en remplaçant au stade A la 3,5-dibromobenzylamine par la 2-thiénylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculé	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Trouvé	*55,73*	*6,35*	*10,30*	*7,76*	*17,49*

EXEMPLE 36 : (1RS)-N-(3,5-Dichlorobenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, en remplaçant au stade A la 3,5-dibromobenzylamine par la 3,5-dichlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*66,94*	*6,45*	*8,67*	*14,64*
Trouvé	*66,26*	*6,41*	*8,57*	*14,09*

EXEMPLE 37 : N-(Biphényl-4-ylméthyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de biphényl-4-ylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*66,94*	*6,45*	*8,67*	*14,64*
Trouvé	*66,26*	*6,41*	*8,57*	*14,09*

EXEMPLE 38 : N-(3,5-Diméthylbenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3,5-diméthylbenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*63,50*	*7,28*	*10,23*	*16,19*

EXEMPLE 39 : N-[(1R)-1-Phénéthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1R)-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,49*	*7,03*	*10,44*	*16,97*

EXEMPLE 40 : N-[(1S)-1-Phénéthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1S)-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,83*	*7,10*	*10,34*	*16,19*

EXEMPLE 41 : (1RS)-N-(2-Méthoxybenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de 2-méthoxybenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Trouvé	*59,71*	*6,91*	*9,41*	*15,88*

EXEMPLE 42 : (1RS)-N-(3,5-Diméthylbenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de 3,5-diméthylbenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*62,89*	*7,53*	*9,44*	*16,06*

EXEMPLE 43 : 2-(1-Pipérazinyl)-N-(3-thiénylméthyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3-thiénylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%S*	*%Cl*
Calculé	*55,07*	*6,08*	*10,14*	*7,74*	*17,11*
Trouvé	*55,34*	*6,53*	*9,93*	*7,96*	*17,70*

EXEMPLE 44 : N-(3,5-Difluorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3,5-difluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,76*	*5,67*	*9,46*	*15,96*
Trouvé	*57,26*	*5,74*	*9,45*	*15,41*

EXEMPLE 45 : N-(4-Méthoxybenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 4-méthoxybenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Trouvé	*59,45*	*6,79*	*10,41*	*16,36*

EXEMPLE 46 : N-(4-Bromobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 4-bromobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,76*	*5,38*	*8,62*	*14,55*
Trouvé	*52,30*	*5,36*	*8,90*	*13,95*

EXEMPLE 47 : N-(3-Bromobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3-bromobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,76*	*5,38*	*8,62*	*14,55*
Trouvé	*52,08*	*5,60*	*8,84*	*14,43*

EXEMPLE 48 : N-(4-Chlorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 4-chlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,96*	*5,92*	*9,49*	*24,02*
Trouvé	*57,22*	*6,03*	*9,46*	*24,07*

EXEMPLE 49 : N-Benzyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*61,77*	*6,66*	*10,29*	*17,36*
Trouvé	*61,09*	*6,74*	*10,24*	*16,80*

<u>EXEMPLE 50</u> : (1RS)-N-(3,5-Dibromobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-3,5-dibromobenzylamine.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Trouvé	*45,11*	*4,73*	*7,14*	*12,96*

<u>EXEMPLE 51</u> : (1RS)-1-[1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 1 et de bromure de 3,5-bis(trifluorométhyl)-benzyle.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,99*	*4,93*	*5,27*	*13,34*
Trouvé	*52,31*	*4,77*	*5,28*	*13,54*

<u>EXEMPLE 52</u> : 1-[(1RS)-1-(3,5-Dichloro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 1 et de bromure de 3,5-dichlorobenzyle.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,33*	*5,64*	*6,03*	*30,55*
Trouvé	*54,97*	*5,81*	*6,00*	*29,88*

<u>EXEMPLE 53</u> : 1-[(1RS)-1-(3-(Trifluorométhyl)-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 1 et de bromure de 3-(trifluorométhyl)-benzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,03*	*5,87*	*6,05*	*15,30*
Trouvé	*56,75*	*6,33*	*5,81*	*15,16*

EXEMPLE 54 : 2-(1-Pipérazinyl)-N-(2-pyridylméthyl)-2-indanecarboxamide, trichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 2-pyridylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,88*	*6,10*	*12,57*	*23,86*
Trouvé	*52,54*	*6,13*	*12,00*	*23,85*

EXEMPLE 55 : 2-(1-Pipérazinyl)-N-(3-pyridylméthyl)-2-indanecarboxamide, trichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3-pyridylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,88*	*6,10*	*12,57*	*23,86*
Trouvé	*53,92*	*5,94*	*12,43*	*24,62*

EXEMPLE 56 : N-(2-Bromobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 2-bromobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,76*	*5,38*	*8,62*	*14,55*
Trouvé	*52,54*	*5,33*	*8,66*	*13,77*

EXEMPLE 57 : N-(4-Fluorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 4-fluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*59,16*	*6,15*	*9,86*	*16,63*
Trouvé	*58,93*	*6,04*	*9,69*	*16,81*

EXEMPLE 58 : N-(4-Méthylbenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 4-méthylbenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*62,56*	*6,92*	*9,95*	*16,79*
Trouvé	*62,15*	*6,60*	*9,78*	*17,06*

EXEMPLE 59 : N-(3,5-Dibromobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3,5-dibromobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*44,55*	*4,45*	*7,42*	*12,52*
Trouvé	*44,53*	*4,76*	*7,35*	*12,22*

EXEMPLE 60 : N-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-bis(trifluorométhyl)benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,37*	*4,94*	*7,78*	*9,84*
Trouvé	*53,21*	*5,15*	*7,63*	*9,78*

EXEMPLE 61 : 2-(1-Pipérazinyl)-N-[4-(trifluorométhyl)-benzyl]-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 4-(trifluorométhyl)-benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,47*	*5,50*	*8,82*	*14,88*
Trouvé	*55,24*	*5,32*	*8,62*	*14,70*

EXEMPLE 62 : N-(2-Naphtylméthyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 2-naphtylméthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*65,50*	*6,38*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*66,04*	*6,22*	*9,00*	*15,29*

EXEMPLE 63 : N-(3,5-Difluorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3,5-difluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,76*	*5,67*	*9,46*	*15,96*
Trouvé	*56,87*	*5,81*	*9,49*	*15,99*

EXEMPLE 64 : (1RS)-1-[1-(3-Fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 1 et de bromure de 3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,89*	*5,44*	*5,82*	*14,73*
Trouvé	*54,78*	*5,58*	*5,79*	*14,65*

EXEMPLE 65 : (1RS)-1-(1-Pipérazinyl)-N-[3-(trifluorométhyl)-benzyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de 3-(trifluorométhyl)-benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,47*	*5,50*	*8,82*	*14,88*
Trouvé	*56,07*	*5,78*	*8,79*	*14,73*

EXEMPLE 66 : (1RS)-1-(1-Pipérazinyl)-N-méthyl-N-[3-(trifluorométhyl)-benzyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-3-(trifluorométhyl)-benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,33*	*5,76*	*8,57*	*14,46*
Trouvé	*56,10*	*5,78*	*8,47*	*14,72*

EXEMPLE 67 : N-(3,5-Dichlorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-dichlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,52*	*5,50*	*8,68*	*27,84*

EXEMPLE 68 : (1RS)-N-(3,5-Difluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-3,5-difluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*57,73*	*6,29*	*9,06*	*15,71*

EXEMPLE 69 : (1RS)-N-[3-Fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,34*	*5,35*	*8,27*	*13,95*
Trouvé	*53,78*	*5,68*	*8,11*	*14,83*

EXEMPLE 70 : (1RS)-1-[1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 1 et de bromure de 3,5-difluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Trouvé	*58,36*	*6,04*	*6,49*	*16,30*

EXEMPLE 71 : N-(3,5-Dibromobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-dibromobenzylamine.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 506,0

EXEMPLE 72 : N-[3-(Trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-(trifluorométhyl)-benzylamine.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 418,2

EXEMPLE 73 : N-(3,5-Difluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-difluorobenzylamine.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 386,2

EXEMPLE 74 : N-(3,5-Diméthylbenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-diméthylbenzylamine.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 378,3

EXEMPLE 75 : N-Benzyl-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, trichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'exemple 7.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 336,2

EXEMPLE 76 : N-[3-Fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,45*	*5,10*	*8,50*	*14,34*
Trouvé	*53,55*	*5,29*	*8,73*	*13,74*

EXEMPLE 77 : N-(3,5-Difluorobenzyl)-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, trichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'Exemple 73.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,95*	*6,29*	*8,74*	*22,12*
Trouvé	*54,98*	*6,49*	*8,51*	*22,00*

EXEMPLE 78 : N-3,5-(Diméthylbenzyl)-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, trichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'Exemple 74.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 364,3

EXEMPLE 79 : N-(3,5-Dichlorobenzyl)-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, trichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'Exemple 67.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 404,2

EXEMPLE 80 : N-[3-Fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzylamine.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 436,2

EXEMPLE 81 : N-[3-Fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'Exemple 80.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,88*	*5,91*	*8,50*	*14,34*
Trouvé	*55,50*	*6,32*	*7,98*	*14,47*

EXEMPLE 82 : N-[3-(Trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'Exemple 72.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,99*	*6,35*	*8,82*	*14,88*
Trouvé	*57,60*	*6,70*	*8,59*	*14,33*

EXEMPLE 83 : N-[3,5-Bis-(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'Exemple 60.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,95*	*5,37*	*7,72*	*13,02*
Trouvé	*52,87*	*5,80*	*7,42*	*12,74*

<u>EXEMPLE 84</u> : (1RS)-N-(3,5-Dibromobenzyl)-N-éthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-éthyl-3,5-dibromobenzylamine.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Trouvé	*46,42*	*5,16*	*6,96*	*11,59*

<u>EXEMPLE 85</u> : (1RS)-N-(3,5-Dichlorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-3,5-dichlorobenzylamine.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,22*	*5,61*	*8,67*	*29,81*

<u>EXEMPLE 86</u> : (1α)-N-(3,5-Diméthylbenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

<u>Stade A</u> : (1α)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxylate de benzyle.

Le produit attendu est le premier des énantiomères obtenus par séparation sur colonne chirale HPLC du composé obtenu au stade A de l'Exemple 1.

<u>Stade B</u> : Acide (1α)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxylique.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade F de la préparation 1, à partir du composé du stade A précédent.

Stade C *: (1α)-N-(3,5-Diméthylbenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé du stade B précédent et de 3,5-diméthylbenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*62,93*	*7,30*	*9,50*	*16,40*

EXEMPLE 87 : (1β)-N-(3,5-Diméthylbenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A *: Acide (1β)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxylique.*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade F de la préparation 1, à partir du deuxième des énantiomères séparés au stade A de l'Exemple 86.

Stade B *: (1β)-N-(3,5-Diméthylbenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé du stade A précédent et de 3,5-diméthylbenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*63,46*	*7,24*	*9,61*	*16,77*

EXEMPLE 88 : N-(3,5-Dibromobenzyl)-N-méthyl-[2-(1-pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthanamine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 6, à partir du composé de l'Exemple 71.

Spectrométrie de masse : ESI : $[M+H]^+$ m/z 492,1

EXEMPLE 89 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-1-(3,5-diméthylphényl)-éthylamine.

Stade B : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Trouvé	*63,16*	*7,59*	*9,09*	*15,93*

EXEMPLE 90 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 89.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Trouvé	*64,35*	*7,60*	*9,39*	*15,45*

EXEMPLE 91 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de (RS)-1-(3,5-diméthylphényl)-éthylamine.

Stade B : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Trouvé	*64,49*	*7,75*	*9,57*	*15,33*

EXEMPLE 92 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 91.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Trouvé	*64,00*	*7,66*	*9,31*	*16,13*

EXEMPLE 93 : (1RS)-N-(3,5-Diméthylbenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de N-méthyl-3,5-diméthylbenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,75*
Trouvé	*64,79*	*7,38*	*9,57*	*14,78*

EXEMPLE 94 : (1α)-N-[(1S)-2-Hydroxy-1-phényléthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1RS)-N-[(1S)-2-Hydroxy-1-phényléthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et de (S)-2-phénylglycinol.

Stade B : (1α)-N-[(1S)-2-Hydroxy-1-phényléthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par séparation par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C *: (1α)-N-[(1S)-2-Hydroxy-1-phényléthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Trouvé	*59,95*	*6,43*	*9,35*	*16,25*

EXEMPLE 95 : (1β)-N-[(1S)-2-Hydroxy-1-phényléthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 94.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*60,27*	*6,67*	*9,58*	*16,17*
Trouvé	*59,95*	*6,64*	*9,50*	*16,42*

EXEMPLE 96 : N-[(1R)-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (R)-1-(3,5-diméthylphényl)-éthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,99*	*7,38*	*9,33*	*15,74*
Trouvé	*64,34*	*7,04*	*9,45*	*16,22*

<u>EXEMPLE 97</u> : N-{[2-(1-Pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthyl}-3,5-bis(trifluorométhyl)-benzamide, dichlorhydrate.

<u>Stade A :</u> 2-Azidométhyl-2-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-2-indane.

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade A de l'Exemple 3 avec de l'azidure de diphénylphosphoryle (DPPA) et du 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU), selon le procédé décrit dans *J. Org Chem.* 1993, <u>58,</u> 5886-5888, puis purification par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle 98/2).

IR : N_3 : 2095 cm^{-1} CO : 1692 cm^{-1}

<u>Stade B :</u> 2-Aminométhyl-2-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-2-indane.

2,35 mmoles du composé obtenu au stade A précédent sont dissous dans 80 ml de tétrahydrofurane, puis on ajoute 2,59 mmole de triphénylphosphine et agite ¼ h. On ajoute ensuite 10ml d'eau et continue l'agitation pendant 24h. Après évaporation des solvants, le produit est purifié par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 85/15/1) pour conduire au produit attendu.

<u>Stade C :</u> N-{[2-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-indan-2-yl]-méthyl}-3,5-bis(trifluorométhyl)benzamide

2 mmoles de l'amine obtenue au stade B précédent sont dissous dans 15 ml de tétrahydrofurane, puis on refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte une solution de 2 mmoles de chlorure de 3,5-bis(trifluorométhyl)-benzoyle dans 5 ml de tétrahydrofurane. On agite ensuite1h, évapore le solvant, redissout dans du chlorure de méthylène et lave successivement par une solution de bicarbonate de sodium, une solution 10% d'acide citrique puis à l'eau. Après évaporation et chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle 98/2), on recueille le produit attendu.

<u>Stade D</u> : N-{[2-(1-Pipérazinyl)-indan-2-yl]-méthyl}-3,5-bis(trifluorométhyl)-benzamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade C précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*50,75*	*4,63*	*7,72*	*13,03*
Trouvé	*51,52*	*4,84*	*7,72*	*12,72*

EXEMPLE 98 : N-[(1α)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1α)-1-(3,5-dibromophényl)-éthylamine.

Point de fusion :178-180°C.

EXEMPLE 99 : N-[(1S)-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (S)-1-(3,5-diméthylphényl)-éthylamine.

Point de fusion :175°C.

EXEMPLE 100 : N-[(1β)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1β)-1-(3,5-dibromophényl)-éthylamine.

Point de fusion :192-194°C.

EXEMPLE 101 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A *: (1α')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthylamine.*

La (1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthylamine est salifiée par l'acide (L)-tartrique, le mélange de diastéréoisomères ainsi obtenu est séparé, puis un retour base est effectué sur chacun des deux diastéréoisomères.

Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi obtenus.

Stade B *: (1RS)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir de la préparation 1 et du composé obtenu au stade A précédent.

Stade C *: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.*

Le produit attendu est obtenu par séparation par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade B.

Stade D *: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade C précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Trouvé	*52,46*	*5,10*	*7,50*	*12,06*

EXEMPLE 102 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade C de l'Exemple 101.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Trouvé	*51,97*	*5,00*	*7,38*	*11,79*

EXEMPLE 103 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1β')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthylamine.

Le produit attendu est le deuxième des énantiomères obtenus au stade A de l'Exemple 101.

Stade B : (1RS)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et du composé obtenu au stade A précédent.

Stade C : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par séparation par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade B.

Stade D : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade C précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Trouvé	*51,05*	*4,68*	*7,24*	*12,25*

EXEMPLE 104 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade C de l'Exemple 103.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Trouvé	*52,43*	*5,16*	*7,52*	*11,94*

EXEMPLE 105 : 1-[(1RS)-1-(3-Bromo-5-fluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 1 et de bromure de 3-bromo-5-fluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Trouvé	*51,96*	*5,28*	*5,56*	*14,36*

EXEMPLE 106 : 1-[(1RS)-1-(3-Chloro-5-fluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 1 et de bromure de 3-chloro-5-fluorobenzyle.

Spectrométrie de masse : ESI (H_2O/CH_3CN) : $[M+H]^+$ m/z 375.2 Th

<u>EXEMPLE 107</u> : 1-[2-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3,5-difluororobenzyle.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Trouvé	*58,49*	*6,07*	*6,47*	*17,04*

<u>EXEMPLE 108</u> : N-[(1S)-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(1S)-1-(3,5-diméthylphényl)-éthyl]-N-méthylamine.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*64,65*	*7,60*	*9,05*	*15,27*
Trouvé	*64,66*	*7,66*	*9,29*	*15,18*

<u>EXEMPLE 109</u> : N-[(1R)-1-(3,5-Diméthylphényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(1R)-1-(3,5-diméthylphényl)-éthyl]-N-méthylamine.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*64,65*	*7,60*	*9,05*	*15,27*
Trouvé	*64,66*	*7,66*	*9,29*	*15,18*

<u>EXEMPLE 110</u> : 1-[2-(3-Bromo-5-fluoro-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3-bromo-5-fluorobenzyle.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Trouvé	*51,37*	*5,33*	*5,67*	*14,72*

<u>EXEMPLE 111</u>: N-[(1R)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1R)-1-(3,5-dichlorophényl)-éthylamine.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,58*	*5,55*	*8,45*	*28,63*

<u>EXEMPLE 112</u> : 1-[2-(3-Fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyle.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,89*	*5,44*	*5,82*	*14,73*
Trouvé	*55,40*	*5,53*	*5,69*	*14,90*

<u>EXEMPLE 113</u> : N-[(1S)-1-(3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1S)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*51,62*	*4,87*	*7,53*	*12,70*
Trouvé	*51,10*	*4,77*	*7,22*	*12,30*

EXEMPLE 114 : 1-[2-(3-Chloro-5-fluoro-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 1, à partir du composé de la préparation 2 et de bromure de 3-chloro-5-fluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,33*	*5,85*	*6,26*	*23,75*
Trouvé	*56,40*	*6,00*	*6,25*	*23,67*

EXEMPLE 115 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1α')-1-[3,5-Dibromophényl]-éthylamine.

La (1RS)-1-[3,5-Dibromophényl]-éthylamine est salifiée par l'acide (L)-tartrique, le mélange de diastéréoisomères ainsi obtenu est séparé, puis un retour base est effectué sur chacun des deux diastéréoisomères.

Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi obtenus.

Stade B : (1RS)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir de

la préparation 1 et du composé obtenu au stade A précédent.

Stade C : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.***

Le produit attendu est obtenu par séparation par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade B.

Stade D : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade C précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Trouvé	*45,94*	*4,77*	*7,02*	*11,32*

EXEMPLE 116 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade C de l'Exemple 115.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Trouvé	*45,58*	*4,80*	*6,98*	*11,64*

EXEMPLE 117 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : ***(1β')-1-[3,5-Dibromophényl]-éthylamine.***

Le produit attendu est le deuxième des énantiomères obtenus au stade A de l'Exemple 115.

Stade B *: (1RS)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 1 et du composé obtenu au stade A précédent.

Stade C *: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.*

Le produit attendu est obtenu par séparation par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade B.

Stade D *: (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade C précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Trouvé	*45,70*	*4,76*	*7,06*	*11,08*

EXEMPLE 118 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade C de l'Exemple 117.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*45,54*	*4,69*	*7,24*	*12,22*
Trouvé	*45,53*	*4,56*	*7,10*	*12,08*

EXEMPLE 119 : N-[(1α)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2- indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : N-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-1-(3,5-dichlorophényl)-éthylamine.

Stade B : N-[(1α)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.
Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C : N-[(1α)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par salification du composé obtenu au stade précédent à l'aide d'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Trouvé	*54,73*	*5,88*	*8,26*	*13,89*

<u>EXEMPLE 120</u> : N-[(1β)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 119 est salifié par l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Trouvé	*54,95*	*5,96*	*8,15*	*13,41*

<u>EXEMPLE 121</u> : N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

<u>Stade A</u> : N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 1-(3,5-difluorophényl)-éthylamine.

<u>Stade B</u> : N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.
Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

<u>Stade C</u> : N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par salification du composé obtenu au stade précédent à l'aide d'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*57,87*	*5,86*	*9,08*	*15,47*

EXEMPLE 122 : N-[(1β)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 121 est salifié par l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*58,30*	*5,88*	*9,14*	*15,61*

EXEMPLE 123 : (1α)-N-{(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthyl}-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-N-méthyl-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,46*	*5,11*	*7,34*	*12,39*
Trouvé	*52,16*	*5,37*	*6,93*	*11,94*

EXEMPLE 124 : (1β)-N-{(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthyl}-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de (RS)-N-méthyl-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,46*	*5,11*	*7,34*	*12,39*
Trouvé	*52,99*	*5,15*	*7,20*	*12,21*

EXEMPLE 125 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-1-(3,5-difluorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Difluorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Difluorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*57,22*	*6,30*	*8,85*	*15,62*

EXEMPLE 126 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 125.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*57,15*	*6,31*	*8,84*	*15,38*

EXEMPLE 127 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de (RS)-1-(3,5-difluorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*57,38*	*6,36*	*8,88*	*15,69*

<u>EXEMPLE 128</u> : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 127.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*57,38*	*6,33*	*8,87*	*15,34*

<u>EXEMPLE 129</u> : N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de 3-chloro-5-fluorobenzylamine.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,74*	*5,47*	*9,12*	*15,39*
Trouvé	*55,24*	*5,61*	*9,06*	*15,29*

<u>EXEMPLE 130</u> : N-[(1S)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1S)-1-[3,5-dichlorophényl]-éthylamine.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,53*	*5,59*	*8,52*	*28,80*

<u>EXEMPLE 131</u> : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate

Stade A *: (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-1-(3,5-dichlorophényl)-éthylamine.

Stade B *: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.*

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C *: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,21*	*5,69*	*8,04*	*28,87*

EXEMPLE 132 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 131.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,26*	*5,40*	*8,04*	*28,03*

EXEMPLE 133 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de (RS)-1-(3,5-dichlorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,00*	*5,54*	*8,08*	*28,19*

EXEMPLE 134 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 133.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*53,80*	*5,62*	*7,93*	*27,54*

EXEMPLE 135 : N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,65*	*5,73*	*8,85*	*22,40*
Trouvé	*55,54*	*5,95*	*8,81*	*22,55*

EXEMPLE 136 : N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-1-(3,5-difluorophényl)-éthylamine.

Stade B : N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.

Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C *: N-[(1α)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.*

Le produit attendu est obtenu par salification du composé obtenu au stade précédent à l'aide d'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Trouvé	*57,93*	*6,09*	*8,62*	*15,18*

EXEMPLE 137 : N-[(1β)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 136 est salifié par l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Trouvé	*57,83*	*6,35*	*8,64*	*15,56*

EXEMPLE 138 : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-indanecarboxamide, dichlorhydrate

Stade A *: (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-N-méthyl-1-(3,5-dibromophényl)-éthylamine.

Stade B *: (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.*

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C *: (1α)-N-[(1α')- 1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl -1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Trouvé	*46,62*	*5,05*	*6,78*	*11,01*

EXEMPLE 139 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 138.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Trouvé	*46,14*	*5,05*	*6,65*	*11,14*

EXEMPLE 140 : N-{(1α)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthyl}-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A *: N-{(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthyl}-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-éthylamine.

Stade B *: N-{(1α)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthyl}-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide*

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.

Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C *: N-{(1α)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthyl}-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.*

Le produit attendu est obtenu par salification du composé obtenu au stade précédent à l'aide d'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,46*	*5,11*	*7,34*	*12,39*
Trouvé	*53,00*	*5,39*	*7,20*	*12,03*

EXEMPLE 141 : N-{(1β)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthyl}-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 140 est salifié par l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,03*	*5,27*	*7,84*	*6,61*
Trouvé	*56,54*	*5,44*	*7,66*	*6,49*

EXEMPLE 142 : N-[(1*R*)-1-Phényléthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1*R*)-N-méthyl-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*63,25*	*7,34*	*9,35*	*16,78*

EXEMPLE 143 : N-[(1*S*)-1-Phényléthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de (1*S*)-N-méthyl-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*63,81*	*7,29*	*9,48*	*16,72*

EXEMPLE 144 : (1α)-N-[(1*S*)-1-Phényléthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'exemple 86 et de (1*S*)-N-méthyl-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*62,68*	*7,29*	*9,25*	*16,04*

EXEMPLE 145 : (1β)-N-[(1*S*)-1-Phényléthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 87 et de (1*S*)-N-méthyl-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*63,51*	*7,54*	*9,47*	*16,06*

EXEMPLE 146 : (1β)-N-[(1*R*)-1-Phényléthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade A de l'exemple 87 et de (1*R*)-N-méthyl-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*63,63*	*7,67*	*9,68*	*15,51*

EXEMPLE 147 : (1α)-N-[(1*R*)-1-Phényléthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'exemple 86 et de (1*R*)-N-méthyl-1-phénéthylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,30*	*7,16*	*9,63*	*16,25*
Trouvé	*62,87*	*7,16*	*9,06*	*15,95*

EXEMPLE 148 : N-[(1α)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : N-[(1RS)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la

préparation 2 et de N-méthyl-1-(3,5-dibromophényl)-éthylamine.

Stade B : ***N-[(1α)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide***

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.

Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C : ***N-[(1α)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.***

Le produit attendu est obtenu par salification du composé obtenu au stade précédent à l'aide d'acide chlorhydrique.

Spectrométrie de masse : $M+H]^+$=519,1

EXEMPLE 149 : N-[(1β)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 148 est salifié par l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*46,49*	*4,92*	*7,07*	*11,93*
Trouvé	*46,99*	*4,85*	*6,90*	*11,28*

EXEMPLE 150 : (RS)-1-{2-[(1-(3,5-Diméthylphényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : ***(RS)-4-(2-{[(3,5-Diméthylbenzoyl)oxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle***

A 4,8 g du composé obtenu au stade A de l'Exemple 3 et 2,16 g d'acide 3,5-diméthylbenzoïque en solution dans 10 ml de chlorure de méthylène, sont ajoutés à 0°C 2,76 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 150 mg de diméthylaminopyridine. Après 20h d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé, le résidu est redissout dans de l'acétate d'éthyle, puis la phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle 92,5 / 7,5), pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 139°C.

Stade B : 4-[2-({[1-(3,5-Diméthylphényl)vinyl]oxy}méthyl)-indan-2-yl]-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

A 4,55 g du produit obtenu au stade précédent en solution dans 40 ml de tétrahydrofurane sont ajoutés 19,4 ml d'une solution 1M de diméthyl titanocène dans le toluène. Le mélange est ensuite porté au reflux sous azote. Après 6h d'agitation au reflux, on rajoute 9,7 ml de la solution de titanocène et continue le reflux pendant 18h. Après retour à température ambiante, on ajoute 300 ml de pentane et filtre le mélange. Le filtrat est évaporé puis le résidu chromatographié sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle 90/10), pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 128°C.

Stade C : (RS)-4-(2-{[1-(3,5-Diméthylphényl)éthoxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

A 1,6g du produit obtenu au stade précédent en solution dans 40 ml de toluène et 20 ml d'éthanol anhydre, sont ajoutés, après dégazage, 165 mg (5% molaire) de Tris triphénylphosphine rhodium chlorure. Le mélange est ensuite hydrogéné pendant 20 h à température ambiante et pression atmosphérique. Après évaporation des solvants et chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / acétate d'éthyle 80/20), on obtient le produit attendu.

IR : >=CO 1688 cm^{-1}.

Stade D **: *(RS)-1-{2-[(1-(3,5-Diméthylphényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate***

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*65,90*	*7,83*	*6,40*	*16,21*
Trouvé	*66,36*	*8,34*	*6,43*	*15,98*

EXEMPLE 151 : 1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A **: *(RS)-4-(2-{[1-(3,5-Dichlorophényl)éthoxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à C de l'Exemple 150, en remplaçant au stade A l'acide 3,5-diméthylbenzoïque par l'acide 3,5-dichlorobenzoïque.

Stade B **: *4-(2-{[(1α)-1-(3,5-Dichlorophényl)éthoxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle***

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.
Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C **: *1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.***

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,25*	*5,90*	*5,86*	*29,65*
Trouvé	*55,17*	*6,29*	*5,65*	*28,95*

EXEMPLE 152 : 1-{2-[((1β)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 151 est mis en réaction avec l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,25*	*5,90*	*5,86*	*29,65*
Trouvé	*55,63*	*6,24*	*5,65*	*29,48*

EXEMPLE 153 : 1-{(1α)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : (1α)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-hydroxyméthyl-indane.

Le produit attendu est le premier des énantiomères obtenus par séparation sur colonne chirale HPLC du composé obtenu au stade B de l'Exemple 1.

Stade B : 4-((1α)-1-{[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à C de l'Exemple 150, à partir du composé obtenu au stade précédent et d'acide 3,5-difluorobenzoïque.

Stade C : 4-((1α)-1-{[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie sur silice. Le

produit attendu est le premier des diastéréoisomères ainsi séparés.

Stade D : ***1-{(1α)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate***

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Trouvé	*60,09*	*6,38*	*5,88*	*16,00*

EXEMPLE 154 : 1-{(1α)-1-[((1β')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par réaction du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade C de l'exemple 153 avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Trouvé	*58,86*	*6,18*	*6,05*	*15,85*

EXEMPLE 155 : 1-{(1β)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : ***(1β)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-hydroxyméthyl-indane.***

Le produit attendu est le deuxième des énantiomères obtenus par séparation sur colonne chirale HPLC du composé obtenu au stade B de l'Exemple 1.

Stade B : ***4-((1β)-1-{[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à C de l'Exemple 150, à partir du composé obtenu au stade précédent et d'acide 3,5-difluorobenzoïque.

Stade C *: 4-((1β)-1-{[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle*

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie sur silice. Le produit attendu est le premier des diastéréoisomères ainsi séparés.

Stade D *: 1-{(1β)-1-[((1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate*

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Trouvé	*58,91*	*6,38*	*6,12*	*16,07*

EXEMPLE 156 : 1-{((1β)-1-[(1β')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par réaction du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade C de l'exemple 155 avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Trouvé	*59,58*	*6,41*	*5,93*	*15,94*

EXEMPLE 157 : 1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : ***(RS)-4-(2-{[1-(3,5-Dibromophényl)éthoxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à C de l'Exemple 150, en remplaçant au stade A l'acide 3,5-diméthylbenzoïque par l'acide 3,5-dibromobenzoïque.

Stade B : ***4-(2-{[(1α)-1-(3,5-Dibromophényl)éthoxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle***

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.
Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C : ***1-{2-[((1α)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.***

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*46,59*	*4,98*	*4,94*	*12,50*
Trouvé	*47,21*	*4,73*	*4,95*	*12,54*

EXEMPLE 158 : 1-{2-[((1β)-1-(3,5-Dibromophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 157 est mis en réaction avec l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*46,59*	*4,98*	*4,94*	*12,50*
Trouvé	*46,73*	*4,70*	*4,95*	*12,70*

<u>EXEMPLE 159</u> : 1-{(1α)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

<u>Stade A</u> : 4-((1α)-1-{[(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à C de l'Exemple 150, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 153 et d'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)-benzoïque.

<u>Stade B</u> : 4-((1α)-1-{[(1α')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie sur silice. Le produit attendu est le premier des diastéréoisomères ainsi séparés.

<u>Stade C</u> : 1-{(1α)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Trouvé	*52,93*	*5,38*	*5,00*	*13,11*

<u>EXEMPLE 160</u> : 1-{(1α)-1-[((1β')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par réaction du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'exemple 159 avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Trouvé	*53,35*	*5,16*	*5,09*	*12,63*

EXEMPLE 161 : 1-{(1β)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : 4-((1β)-1-{[(1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à C de l'Exemple 150, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 155 et d'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)-benzoïque.

Stade B : 4-((1β)-1-{[(1α')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]éthoxy]méthyl}-indan-1-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie sur silice. Le produit attendu est le premier des diastéréoisomères ainsi séparés.

Stade C : 1-{(1β)-1-[((1α')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Trouvé	*52,96*	*5,19*	*4,91*	*12,76*

EXEMPLE 162 : 1-{(1β)-1-[((1β')-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthoxy)-méthyl]-indan-1-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par réaction du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'exemple 161 avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Trouvé	*53,37*	*5,18*	*4,94*	*12,78*

EXEMPLE 163 **(1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.**

Stade A : ***(1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-N-méthyl-1-(3,5-difluorophényl)-éthylamine.

Stade B : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.***

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : ***(1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Spectrométrie de masse ESI/FIA/HR et MS/MS : [M+H]+=400.

EXEMPLE 164 : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 163.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Trouvé	*57,89*	*5,96*	*8,43*	*15,40*

EXEMPLE 165 : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de (RS)-N-méthyl-1-(3,5-difluorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*58,48*	*6,19*	*8,89*	*15,01*
Trouvé	*58,31*	*5,95*	*8,40*	*14,17*

EXEMPLE 166 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Difluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 165.

Spectrométrie de masse ESI/FIA/HR et MS/MS : [M+H]+=400.

EXEMPLE 167 (1α)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1α)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-N-méthyl-1-(3,5-dichlorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1α')-1-(3,5- Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Trouvé	*55,18*	*5,79*	*8,06*	*12,57*

<u>EXEMPLE 168</u> : (1α)-N-[(1β')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 167.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,67*	*5,78*	*8,32*	*14,03*
Trouvé	*53,93*	*5,78*	*7,90*	*14,03*

<u>EXEMPLE 169</u> : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

<u>Stade A</u> : (1β)-N-[(1RS)-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de (RS)-N-méthyl-1-(3,5-dichlorophényl)-éthylamine.

<u>Stade B</u> : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

<u>Stade C</u> : (1β)-N-[(1α')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B précédent.

<u>Spectrométrie de masse ESI/FIA/HR et MS/MS</u> : [M+H]+=432.

EXEMPLE 170 : (1β)-N-[(1β')-1-(3,5-Dichlorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 169.

Spectrométrie de masse ESI/FIA/HR et MS/MS : [M+H]+=432.

EXEMPLE 171 : 1-{2-[((1RS)-1-(3,5-Difluorophényl)-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 150, en remplaçant au stade A l'acide 3,5-diméthylbenzoïque par l'acide 3,5-difluorobenzoïque.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*59,33*	*6,34*	*6,29*	*15,92*
Trouvé	*59,46*	*6,61*	*6,15*	*15,40*

EXEMPLE 172 : 1-{2-[((1RS)-1-[3,5-Bis(trifluorométhyl)-phényl]-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 150, en remplaçant au stade A l'acide 3,5-diméthylbenzoïque par l'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)benzoïque.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,85*	*5,17*	*5,14*	*13,00*
Trouvé	*52,82*	*5,14*	*5,05*	*12,77*

EXEMPLE 173 : 1-{2-[((1α)-1-Phényl-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : ***(RS)-4-(2-{[1-Phényl-éthoxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à C de l'Exemple 150, en remplaçant au stade A l'acide 3,5-diméthylbenzoïque par l'acide benzoïque.

Stade B : ***4-(2-{[(1α)-1-Phényl-éthoxy]méthyl}-indan-2-yl)-1-pipérazinecarboxylate de tert-butyle***

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.
Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C : ***1-{2-[((1α)-1-Phényl-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.***

Le produit attendu est obtenu par réaction du composé obtenu au stade précédent avec l'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*64,54*	*7,39*	*6,84*	*17,32*
Trouvé	*60,57*	*6,80*	*5,99*	*17,32*

EXEMPLE 174 : 1-{2-[((1β)-1-Phényl-éthoxy)-méthyl]-indan-2-yl}-pipérazine, dichlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 173 est mis en réaction avec l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*64,54*	*7,39*	*6,84*	*17,32*
Trouvé	*64,96*	*6,97*	*6,43*	*16,82*

EXEMPLE 175 : 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : (1α)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-hydroxyméthyl-indane.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au Stade B de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au Stade A de l'Exemple 86.

Stade B : 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades C et D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent et de bromure de 3,5-difluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Trouvé	*58,67*	*6,17*	*6,27*	*16,52*

EXEMPLE 176 : 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A : (1β)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-hydroxyméthyl-indane.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au Stade B de l'Exemple 1, à partir du deuxième des énantiomères séparés au Stade A de l'Exemple 86.

Stade B : 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades C et D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent et de bromure de 3,5-difluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*58,47*	*6,08*	*6,49*	*16,44*
Trouvé	*58,37*	*6,24*	*6,17*	*16,40*

EXEMPLE 177 : (1α)-N-(3,5-Difluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de N-méthyl-3,5-difluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*57,21*	*5,99*	*8,36*	*15,47*

EXEMPLE 178 : (1β)-N-(3,5-Difluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de N-méthyl-3,5-difluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*57,65*	*5,94*	*9,17*	*15,47*
Trouvé	*58,14*	*6,16*	*8,84*	*14,96*

EXEMPLE 179 : (1α)-N-(3,5-Dichlorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de N-méthyl-3,5-dichlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*53,17*	*6,03*	*8,18*	*29,05*

EXEMPLE 180 : (1β)-N-(3,5-Dichlorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de N-méthyl-3,5-dichlorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,79*	*5,54*	*8,55*	*28,87*
Trouvé	*54,00*	*5,49*	*8,07*	*29,08*

EXEMPLE 181 : (1α)-N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de N-méthyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,65*	*5,73*	*8,85*	*22,40*
Trouvé	*55,21*	*6,19*	*8,46*	*22,33*

EXEMPLE 182 : (1β)-N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de N-méthyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*55,65*	*5,73*	*8,85*	*22,40*
Trouvé	*55,10*	*6,11*	*8,45*	*22,08*

EXEMPLE 183 : N-[(1α)-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.

Stade A : N-[(1RS)-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-1-(3-chloro-5-fluorophényl)-éthylamine.

Stade B : N-[(1α)-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide

Le composé obtenu au stade précédent est séparé par chromatographie HPLC sur phase chirale du composé racémique obtenu au stade précédent.
Le produit attendu est le premier des énantiomères ainsi séparés.

Stade C : N-[(1α)-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu par salification du composé obtenu au stade précédent à l'aide d'acide chlorhydrique.

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N	%Cl
Calculé	*58,70*	*6,10*	*8,93*	*18,83*
Trouvé	*58,82*	*6,22*	*8,81*	*18,73*

EXEMPLE 184 : N-[(1β)-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.

Le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'exemple 183 est salifié par l'acide chlorhydrique, pour conduire au produit attendu.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*58,70*	*6,10*	*8,93*	*18,83*
Trouvé	*59,03*	*6,23*	*8,78*	*19,38*

EXEMPLE 185 (1α)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1α)-N-[(1RS)-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B de l'Exemple 86 et de (RS)-N-méthyl-1-(3-chloro-5-fluorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1α)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1α)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Trouvé	*57,14*	*6,01*	*8,47*	*20,75*

EXEMPLE 186 : (1α)-N-[(1β')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 185.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Trouvé	*57,38*	*5,83*	*8,51*	*20,89*

EXEMPLE 187 : (1β)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Stade A : (1β)-N-[(1RS)-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 87 et de (RS)-N-méthyl-1-(3-chloro-5-fluorophényl)-éthylamine.

Stade B : (1β)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-1-indanecarboxamide.

Le produit attendu est obtenu par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle) du mélange diastéréoisomérique obtenu au stade A.

Stade C : (1β)-N-[(1α')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade B précédent.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Trouvé	*57,05*	*5,98*	*8,39*	*21,05*

EXEMPLE 188 : (1β)-N-[(1β')-1-(3-Chloro-5-fluorophényl)-éthyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade B de l'Exemple 4 à partir du deuxième des diastéréoisomères séparés au stade B de l'Exemple 187.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*56,51*	*5,98*	*8,60*	*21,76*
Trouvé	*57,15*	*6,02*	*8,38*	*21,14*

EXEMPLE 189 : N-[3-Chloro-5-fluorobenzyl]-N-méthyl-5,6-difluoro-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.

Stade A : Acide 4,5-difluorophtalique.

Dans un autoclave, on charge 35 g (0,161 mole) d'anhydride 4,5-dichlorophtalique, 32,7g de fluorure de potassium et 140 ml de sulfolane. Le mélange réactionnel est ensuite porté à 180°C pendant 24h, puis, après retour à température ambiante, il est versé dans 500ml de soude 1N et lavé 3 fois à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée à pH = 1 par de l'acide chlorhydrique puis extraite à l'éther. La phase éther est lavée à l'eau, séchée et évaporée pour conduire au produit attendu.

Stade B : (4,5-Difluoro-2-hydroxyméthyl-phényl)-méthanol.

A une solution de 0,198 mole de borohydrure de sodium dans 150 ml de tétrahydrofurane est ajoutée, en 20 minutes et en maintenant la température à 20°C, une solution de 8,25 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 150 ml de tétrahydrofurane. Après 3h d'agitation à température ambiante, on ajoute, en 30 minutes et en maintenant la température à 20°C, une solution de 8,25 mmoles d'iode dans 150 ml de tétrahydrofurane. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est refroidi par un bain eau-glace, puis 45 ml d'acide chlorhydrique 3N sont ajoutés au goutte à goutte. Après 30 minutes supplémentaires d'agitation, de l'éther éthylique est ajouté. Il se forme un insoluble, qui est filtré. L'éther et le tétrahydrofurane sont ensuite évaporés, de l'éther éthylique est ajouté, puis la solution obtenue est lavée par une solution 1N de thiosulfate de sodium, par de la soude 3N, puis à l'eau, pour conduire, après séchage et évaporation, au produit attendu.

<u>Stade C</u> : 1,2-Bis-bromométhyl-4,5-difluoro-benzène.

A 0,195 mole du composé obtenu au stade précédent dans 1,25l d'éther est ajoutée au goutte à goutte en 1h30 une solution de 0,916 mole de tribromure de phosphore dans 300 ml d'éther. Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant la nuit à température ambiante, puis il est versé sur 1l d'eau glacée et décanté. La phase organique est alors lavée par de la soude 1N puis à l'eau, enfin par une solution saturée de chlorure de sodium, avant d'être séchée et concentrée pour conduire au produit attendu.

<u>Stade D</u> : Ester éthylique de l'acide 2-(benzhydrylidène-amino)-5,6-difluoro-indane-2-carboxylique.

A 0,374 mole d'hydrure de sodium à 95% dans 160ml de tétrahydrofurane est ajoutée, en 40 minutes et en maintenant la température du milieu réactionnel en-dessous de 5°C, une solution de 0,17 mole du composé obtenu au stade précédent et de 0,17 mole d'ester éthylique de l'acide (benzhydrylidène-amino)-acétique dans 300 ml de tétrahydrofurane. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré et concentré, pour conduire au produit attendu.

Stade E : ***2-Amino-5,6-difluoro-2-indanecarboxylate d'éthyle, chlorhydrate.***

A 0,17 mole du composé obtenu au stade précédent en solution dans 500 ml de dioxane sont ajoutés 510 ml d'acide chlorhydrique 1N, puis le mélange réactionnel est agité pendant la nuit à température ambiante. Le dioxane est ensuite évaporé, puis le résidu obtenu est concrétisé par brassage avec 1,5 l d'éther, filtré, lavé puis séché, pour conduire au produit attendu.

Stade F : ***Acide 2-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-difluoro-2-indanecarboxylique.***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades C à F de la préparation 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade G : ***N-[3-Chloro-5-fluorobenzyl]-N-méthyl-5,6-difluoro-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade précédent et de N-méthyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*55,71*	*5,10*	*8,86*	*14,95*
Trouvé	*55,85*	*5,43*	*9,03*	*15,61*

EXEMPLE 190 : N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalène-2-carboxamide, chlorhydrate

Stade A : ***2,3-Bis-(bromométhyl)-naphthalène .***

A 0,454 mole de 2,3-diméthyl-naphtalène dans 710 ml de tétrachlorure de carbone sont ajoutés 0,953 mole de N-bromosuccinimide et 45,4 mmole de 2,2'-azobisisobutyronitrile.

Le mélange réactionnel est ensuite porté à 65°C pendant 4h, puis concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un gradient de cyclohexane et de dichlorométhane (cyclohexane/ dichlorométhane : 70/30 à 0/100), pour conduire au produit attendu.

Stade B **:** ***2-Amino-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalène-2-carboxylate d'éthyle, chlorhydrate.***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades D à E de l'Exemple 189, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade C **:** ***Acide 2-[4-(tert-butoxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalène-2-carboxylique***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades C à F de la préparation 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade D **:** ***N-(3-Chloro-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]naphthalène-2-carboxamide, chlorhydrate***

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade précédent et de N-méthyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*63,94*	*5,78*	*8,60*	*7,26*
Trouvé	*63,56*	*5,58*	*8,23*	*8,15*

EXEMPLE 191 : N-[3-Chloro-5-fluorobenzyl]-N-méthyl-5,6-dichloro-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.

Stade A **:** ***Acide 4,5-dichlorophtalique.***

Le produit attendu est obtenu par ouverture de l'anhydride 4,5-dichlorophtalique à l'aide d'anhydride acétique.

Stade B* : *2-Amino-5,6-dichloro-2-indanecarboxylate d'éthyle, chlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades B à E de l'Exemple 189, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade C* : *Acide 2-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-dichloro-2-indanecarboxylique.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades C à F de la préparation 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade D* : *N-[3-Chloro-5-fluorobenzyl]-N-méthyl-5,6-dichloro-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, chlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé obtenu au stade précédent et de N-méthyl-3-chloro-5-fluorobenzylamine.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*52,09*	*4,77*	*8,28*	*27,96*
Trouvé	*52,77*	*4,65*	*8,21*	*28,83*

EXEMPLE 192 : 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-difluoro-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Stade A* : *Chlorure de 3-(3,4-difluorophényl)-propionyle

A 0,27 mole d'acide 3,4-difluorocinnamique en solution dans le dichloroéthane sont ajoutés 20 gouttes de diméthylformamide et 100 ml de chlorure de thionyle.

Le mélange est ensuite chauffé à reflux 5 h, puis évaporé à sec et séché, pour conduire au produit attendu.

<u>Stade B</u> : 5,6-Difluoro-1-indanone

A 58 g du chlorure d'acide obtenu au stade précédent en solution dans le dichloroéthane sont ajoutés, à 0°C, en 10 min et en 3 fois, 51,3 g de chlorure d'aluminium. Après 40 min d'agitation à 0°C, la solution est versée sur 600 ml d'acide chlorhydrique 1 N glacé.
Le mélange est ensuite décanté, lavé 2 fois par de la soude 1N, puis à l'eau et à la saumure, avant d'être séché, filtré, évaporé et séché, pour conduire au produit attendu.

<u>Stade C</u> : Acide (1RS)-1-amino-5,6-difluoro-1-indanecarboxylique

A 0,27 mole du composé obtenu au stade précédent dans 650 ml d'éthanol et 50 ml d'eau sont ajoutés 113,6 g de carbonate d'ammonium, puis 35,8 g de cyanure de potassium.
Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 120°C sous pression pendant 3 h (la pression monte à 20 bars).
Après refroidissement, les solvants sont évaporés et le résidu est repris à l'eau. L'insoluble est filtré et séché.
L'hydantoïne ainsi obtenue est chauffée en autoclave pendant 9 h à 120°C dans 1,4 l d'eau, en présence de 0,17 mole d'hydroxyde de barium.
Après refroidissement, le mélange est filtré; au filtrat, on ajoute de la carboglace finement divisée jusqu'à pH 7. On filtre, puis le filtrat est évaporé à sec pour conduire au produit attendu.

<u>Stade D</u> : Acide (1RS)-1-[(tert-butyloxycarbonyl)-amino]-5,6-difluoro-1-indanecarboxylique

A 0,17 mole du composé obtenu au stade précédent dans 1,3 l de dioxanne sont ajoutés 398 ml de soude 1N, puis, à 0-5°C, 0,23 mole de dicarbonate de di-(tert-butyle) en solution dans 100 ml de dioxanne.

Après 48h d'agitation à température ambiante, le dioxanne est évaporé et le résidu est repris par 425 ml d'acide chlorhydrique 1 N.

La solution est ensuite saturée avec du chlorure de sodium et extraite à l'acétate d'éthyle.

Les phases organiques sont séchées, filtrées et évaporées pour conduire au produit attendu.

Stade E : ***Acide (1RS)-1-[4-(tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-difluoro-1-indanecarboxylique.***

Le composé attendu est obtenu selon le procédé de la préparation 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade F : ***(1RS)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-difluoro-1-indanecarboxylate de benzyle.***

Le composé attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade A de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent.

Stade G : ***(1α)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-difluoro-1-indanecarboxylate de benzyle.***

Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne chirale HPLC du composé obtenu au stade précédent.

Stade H : ***1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-difluoro-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.***

Le composé attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades B à D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent et de bromure de 3,5-difluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,97*	*5,18*	*5,99*	*15,17*
Trouvé	*54,21*	*5,26*	*5,56*	*14,90*

<u>EXEMPLE 193</u> : 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-difluoro-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

<u>Stade A</u> : (1β)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-difluoro-1-indanecarboxylate de benzyle.

Le produit attendu est le deuxième des énantiomères séparés au stade G de l'Exemple 192.

<u>Stade B</u> : 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-difluoro-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le composé attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades B à D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent et de bromure de 3,5-difluorobenzyle.

<u>Microanalyse élémentaire</u> :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*53,97*	*5,18*	*5,99*	*15,17*
Trouvé	*53,26*	*5,53*	*6,44*	*15,69*

<u>EXEMPLE 194</u> : 1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-dichloro-indan-1-yl]-pipérazine, chlorhydrate.

<u>Stade A</u> : (1RS)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-dichloro-1-indanecarboxylate de benzyle.

Le composé attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades A à F de l'Exemple 192, en remplaçant au stade A l'acide 3,4-difluorocinnamique par l'acide 3,4-dichlorocinnamique.

<u>Stade B</u> : (1α)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]- 5,6-dichloro-1-indanecarboxylate de benzyle.

Le produit attendu est obtenu par séparation sur colonne chirale HPLC du composé obtenu au stade précédent.

Stade C : ***1-[(1α)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-dichloro-indan-1-yl]-pipérazine, chlorhydrate.***

Le composé attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades B à D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent et de bromure de 3,5-difluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*
Calculé	*54,39*	*5,00*	*6,04*
Trouvé	*54,97*	*5,08*	*5,71*

EXEMPLE 195 : 1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-difluoro-indan-1-yl]-pipérazine, chlorhydrate.

Stade A : ***(1β)-1-[4-(Tert-butyloxycarbonyl)-1-pipérazinyl]-5,6-dichloro-1-indanecarboxylate de benzyle.***

Le produit attendu est le deuxième des énantiomères séparés au stade B de l'Exemple 194.

Stade B : ***1-[(1β)-1-(3,5-Difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-dichloro-indan-1-yl]-pipérazine, chlorhydrate.***

Le composé attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades B à D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade précédent et de bromure de 3,5-difluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	% C	*% H*	*% N*	*%Cl*
Calculé	*54,39*	*5,00*	*6,04*	*22,93*
Trouvé	*54,54*	*5,04*	*5,69*	*22,89*

EXEMPLE 196 : 1-[(1α)-1-(3-Bromo-5-fluorobenzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades B à D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 175 et de bromure de 3-bromo-5-fluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Trouvé	*51,36*	*5,35*	*5,46*	*14,51*

EXEMPLE 197 : 1-[(1β)-1-(3-Bromo-5-fluorobenzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit aux stades B à D de l'Exemple 1, à partir du composé obtenu au stade A de l'Exemple 176 et de bromure de 3-bromo-5-fluorobenzyle.

Microanalyse élémentaire :

	%C	*%H*	*%N*	*%Cl*
Calculé	*51,24*	*5,32*	*5,69*	*14,40*
Trouvé	*51,65*	*5,38*	*5,64*	*14,44*

EXEMPLE 198 : N-(3-Fluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-fluorobenzylamine.

EXEMPLE 199 : N-(3-Chlorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la

préparation 2 et de N-méthyl-3-chlorobenzylamine.

EXEMPLE 200 : N-(3-Bromobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-bromobenzylamine.

EXEMPLE 201 : N-Méthyl-N-[3-(trifluorométhyl)-benzyl]- 2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-(trifluorométhyl)-benzylamine.

EXEMPLE 202 : N-(3-Chloro-5-fluoro-2-méthoxybenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-chloro-5-fluoro-2-méthoxybenzylamine.

EXEMPLE 203 : N-(5-Chloro-3-fluoro-2-méthoxybenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-5-chloro-3-fluoro-2-méthoxybenzylamine.

EXEMPLE 204 : N-(3-Chloro-5-fluoro-4-méthoxybenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-chloro-5-fluoro-4-méthoxybenzylamine.

EXEMPLE 205 : N-(3,5-Difluoro-2-méthoxybenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-difluoro-2-méthoxybenzylamine.

EXEMPLE 206 : N-(3,5-Difluoro-4-méthoxybenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-difluoro-4-méthoxybenzylamine.

EXEMPLE 207 : N-(3,5-Dichloro-2-méthoxybenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-dichloro-2-méthoxybenzylamine.

EXEMPLE 208 : N-(3,5-Dichloro-4-méthoxybenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3,5-dichloro-4-méthoxybenzylamine.

EXEMPLE 209 : N-(3-Cyanobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-cyanobenzylamine.

EXEMPLE 210 : N-(3-Cyano-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-cyano-5-fluorobenzylamine.

<u>EXEMPLE 211</u> : N-(3-Chloro-5-cyanobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-méthyl-3-chloro-5-cyanobenzylamine.

<u>EXEMPLE 212</u> : N-[(2,6-Difluoro-4-pyridinyl)-méthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(2,6-difluoro-4-pyridinyl)-méthyl]-N-méthylamine.

<u>EXEMPLE 213</u> : N-[(2-Chloro-6-fluoro-4-pyridinyl)-méthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(2-chloro-6-fluoro-4-pyridinyl)-méthyl]-N-méthylamine.

<u>EXEMPLE 214</u> : N-[(2,6-Dichloro-4-pyridinyl)-méthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(2,6-dichloro-4-pyridinyl)-méthyl]-N-méthylamine.

<u>EXEMPLE 215</u> : N-[(4,6-Difluoro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la

préparation 2 et de N-[(4,6-difluoro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthylamine.

EXEMPLE 216 : N-[(6-Chloro-4-fluoro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(6-chloro-4-fluoro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthylamine.

EXEMPLE 217 : N-[(4,6-Dichloro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(4,6-dichloro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthylamine.

EXEMPLE 218 : N-[(4-Chloro-6-fluoro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, dichlorhydrate.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé de l'Exemple 4, à partir du composé de la préparation 2 et de N-[(4-chloro-6-fluoro-2-pyridinyl)-méthyl]-N-méthylamine.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

EXEMPLE 219 : Détermination de l'affinité pour les sites de recapture de la sérotonine chez le rat.

L'affinité des composés pour le site de recapture de la sérotonine (5-HTT) est évaluée par des expériences de compétition avec le [^{3}H]-citalopram sur membranes de cortex frontal de rat. Les cortex sont homogénéisés au Polytron dans 40 volumes (poids/volume) de tampon d'incubation Tris-HCl (50 mM, pH 7,4) froid contenant 120 mM de NaCl et 5 mM de KCl puis centrifugés une première fois. Le culot est re-suspendu dans le même tampon et incubé 10 min à 37°C puis re-centrifugé. Les membranes sont lavées encore deux fois puis le culot est re-suspendu dans un volume approprié de tampon d'incubation. Les

membranes sont ensuite incubées pendant 2 heures à 25°C avec le composé étudié en présence de 0.7 nM de [^{3}H]-citalopram. La liaison non spécifique est déterminée avec 10 µM de fluoxétine. A la fin de la période d'incubation, les échantillons sont filtrés au travers de filtres de type Unifilter GF/B pré-traités au PEI (0.05%) et lavés plusieurs fois avec le tampon d'incubation. La radioactivité retenue sur les filtres est comptée après adjonction de liquide scintillant à l'aide d'un compteur à scintillation. Les isothermes obtenus sont analysés par régression non linéaire afin de déterminer des valeurs d'IC_{50} qui sont converties en K_i par l'équation de Cheng-Prussof :

$$K_i = IC_{50}/(1 + L/Kd)$$

dans laquelle L représente la concentration en radioligand et le Kd est la constante de dissociation du [^{3}H]-citalopram sur le site de recapture de la sérotonine (0.7 nM). Les résultats sont exprimés en $pK_i = -\log K_i$.

Les résultats obtenus pour les composés représentatifs de l'invention sont rassemblés dans le tableau suivant :

Composé	*pKi r5-HTT*
Exemple 1	6,61
Exemple 2	7,27
Exemple 3	7,20
Exemple 68	7,47
Exemple 69	6,82
Exemple 70	8,49
Exemple 85	7,03
Exemple 135	7,36

EXEMPLE 220 : Binding hNK_1.

L'affinité des composés de l'invention a été déterminée par des expériences de compétition en présence de [^{3}H]-Substance P (Sar-9, MetO2-11,2-propyl-3,4-3H). Les cellules de lymphoblastes humains IM9 exprimant les récepteurs NK_1 de manière endogène sont centrifugées et reprises dans le tampon d'incubation contenant 50mM de TRIS, 150mM de NaCl, 4mM de $CaCl_2$, des inhibiteurs de protéases au 1/100^e (Cocktail SIGMA P8340) et 0,2% de BSA. Le volume de tampon d'incubation est déterminé de manière à obtenir une concentration de 5.10^6 cellules / ml. Cette préparation cellulaire est ensuite incubée avec 1.5 nM de [^{3}H]-Substance P et le composé étudié, pendant 90 min à température ambiante. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 1 µM de GR 205171.

A la fin de la période d'incubation, les échantillons sont filtrés au travers de filtres de type Unifilter GF/B pré-traités au PEI (0.1%) et lavés plusieurs fois avec le tampon de filtration (50mM de TRIS, 150mM de NaCl, 4mM de $CaCl_2$). La radioactivité retenue sur les filtres est mesurée par comptage après adjonction, sur les filtres, de liquide scintillant. Les comptages sont analysés par régression non-linéaire permettant de tracer les isothermes et de déterminer les valeurs d'IC_{50}. Elles sont converties en constante d'inhibition (K_i) par l'intermédiaire de l'équation de Cheng-Prusoff :

$$K_i = IC_{50} / (1 + L / K_D)$$

dans laquelle L est la concentration de [^{3}H]-Substance P et K_D est la constante de dissociation de [^{3}H]-Substance P pour les récepteurs NK_1 humains (0,53 nM). Les résultats sont exprimés en pKi (-log Ki).

Les résultats obtenus pour les composés représentatifs de l'invention sont rassemblés dans le tableau suivant :

Composé	*pKi NK_1*
Exemple 1	8,47
Exemple 2	7,74
Exemple 3	6,79
Exemple 5	6,40
Exemple 11	6,31
Exemple 79	6,29

EXEMPLE 221 : Composition pharmaceutique.

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

Composé de l'exemple 1 ..... 10 g

Hydroxypropylcellulose ..... 2 g

Amidon de blé ..... 10 g

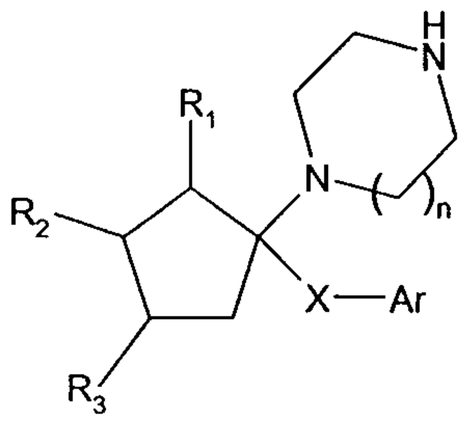
Lactose ..... 100 g

Stéarate de magnésium ..... 3 g

Talc ..... 3 g

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

- R_3 représente un atome d'hydrogène, et R_1 et R_2 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène, naphtalène ou quinoléine, chacun de ces cycles étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi hydrogène, halogène et alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

ou bien R_1 représente un atome d'hydrogène, et R_2 et R_3 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène, naphtalène ou quinoléine, chacun de ces cycles étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi hydrogène, halogène et alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

- n représente 1 ou 2,

- -X- représente un groupement choisi parmi $-(CH_2)_m$-O-Ak-, $-(CH_2)_m$-NR_4-Ak-, -(CO)-NR_4-Ak- et $-(CH_2)_m$-NR_4-(CO)-,

m représente un entier compris entre 1 et 6 inclus, Ak représente une chaîne alkylène C_1-C_6 linéaire ou ramifiée éventuellement substituée par un groupement hydroxy, et R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

- Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle,

ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

par isomères optiques, on entend les énantiomères et diastéréoisomères,

par groupement aryle, on entend phényle, biphénylyle ou naphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié, alkoxy C_1-C_6 linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano et trihalogénoalkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

et par groupement hétéroaryle, on entend un groupement aromatique mono- ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié, alkoxy C_1-C_6 linéaire ou ramifié, hydroxy, et trihalogénoalkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, où R_1 et R_2 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène éventuellement substitué et R_3 représente un atome d'hydrogène, ou bien R_2 et R_3 forment ensemble, avec les atomes de carbone qui les portent, un cycle benzène éventuellement substitué et R_1 représente un atome d'hydrogène.

3. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, où n représente 1.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, où m représente 1.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, où Ar représente un groupement aryle.

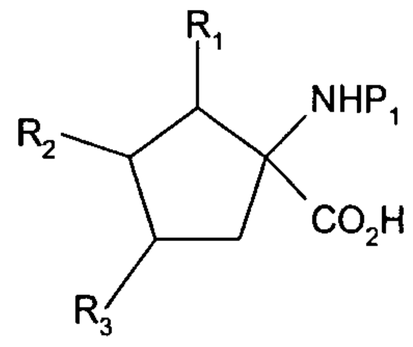
6. Composé de formule (I) selon la revendication 1, choisi parmi :

- la 1-[(1RS)-1-(3,5-dibromo-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[(1RS)-1-(3,5-diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[2-(3,5-diméthyl-benzyloxyméthyl)-indan-2-yl]-pipérazine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le N-(3,5-bis(trifluorométhyl)-benzyl]-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-benzyl-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-[3,5-bis(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecar-boxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-(3,5-diméthylbenzyl)-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le N-(3,5-difluorobenzyl)-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le N-(3,5-dichlorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-(3,5-difluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide,

ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

- le (1RS)-N-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)-benzyl]-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la (1RS)-1-[1-(3,5-difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le N-(3-chloro-5-fluorobenzyl)-N-méthyl-2-(1-pipérazinyl)-2-indanecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- le (1RS)-N-(3,5-difluorobenzyl)-N-méthyl-1-(1-pipérazinyl)-1-indanecarboxamide, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- la 1-[(1RS)-1-(3,5-difluoro-benzyloxyméthyl)-5,6-difluoro-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,
- et la 1-[(1RS)-1-(3-bromo-5-fluorobenzyloxyméthyl)-indan-1-yl]-pipérazine, ses isomères optiques, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

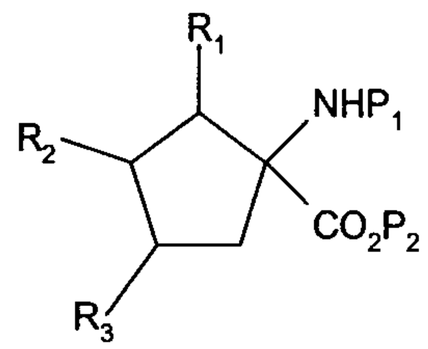
7. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, à partir du composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle R_1, R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I), et P_1 représente un groupement protecteur de la fonction amine,

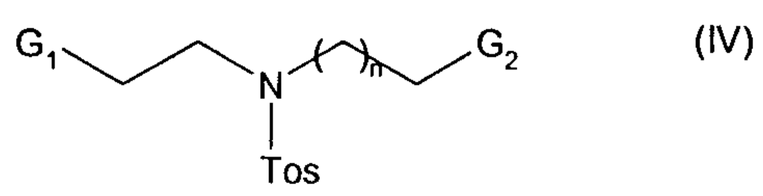
dont on protège la fonction acide, pour conduire au composé de formule (III) :



(III)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et P_1 sont tels que définis précédemment, et P_2 représente un groupement protecteur de la fonction acide qui est différent de P_1,

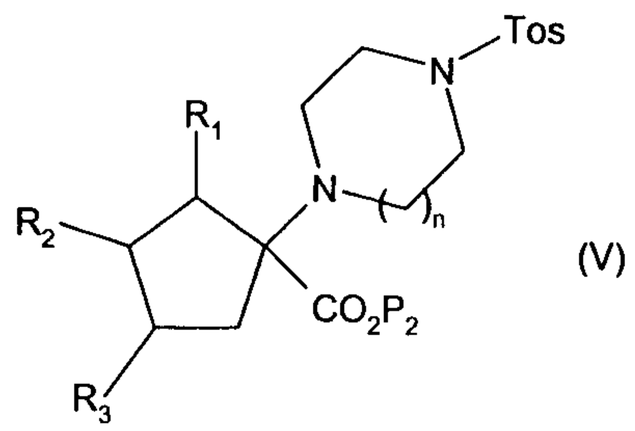
dont on déprotège la fonction amine avant de le mettre en réaction avec le composé de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle G_1 et G_2 représentent chacun un atome d'halogène ou un groupement p-toluènesulfonyloxy, Tos représente le groupement para-toluènesulfonyle, et n est tel que défini dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (V) :

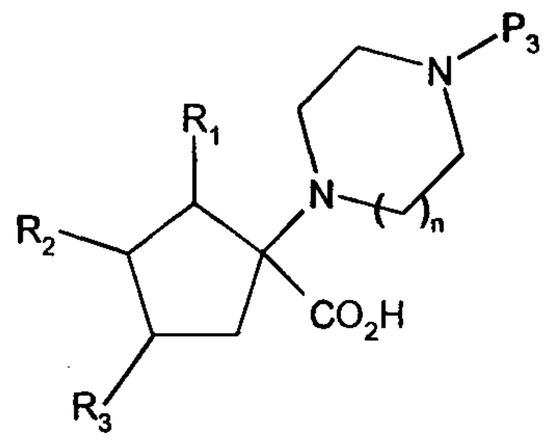


(V)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, P_2, n et Tos sont tels que définis précédemment,

dont on clive le groupement para-toluènesulfonyle,

déprotège la fonction acide, puis protège la fonction amine, pour conduire au composé de formule (VI) :



(VI)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 et n sont tels que définis précédemment, et P_3 représente un groupement protecteur de la fonction amine,

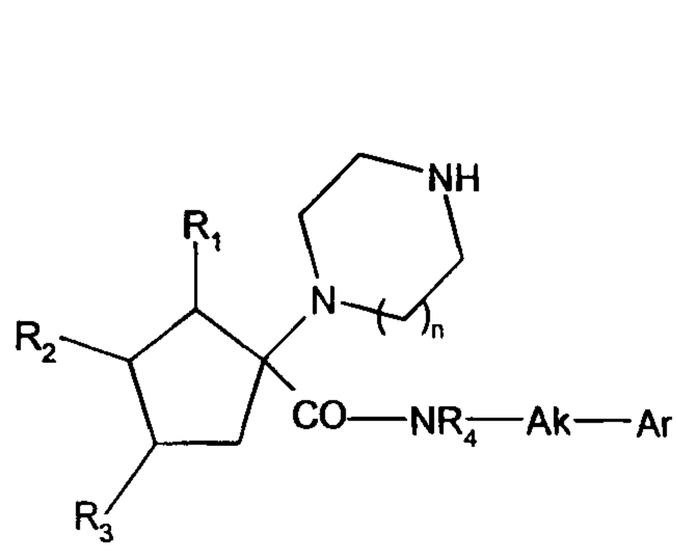
- composé de formule (VI) que l'on met en réaction, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (I) pour lesquels X représente $-(CO)-NR_4-Ak-$ ou $-CH_2-NR_4-Ak$, avec un composé de formule (VII) :

$HNR_4-Ak-Ar$ (VII)

dans laquelle R_4, Ak et Ar sont tels que définis dans la formule (I),

en présence d'un ou plusieurs agents de couplage,

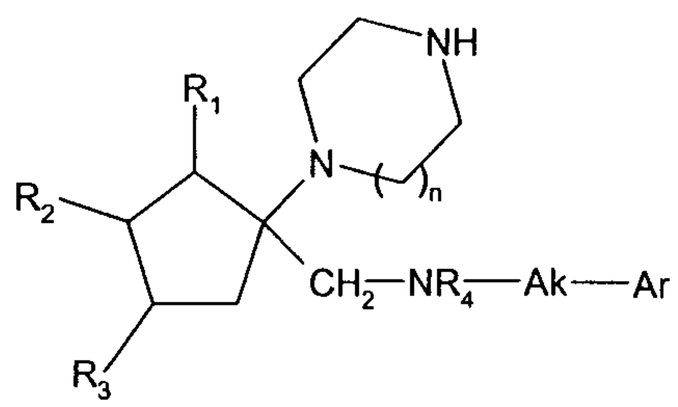
pour conduire, après déprotection de l'amine cyclique, aux composés de formule (Ia), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement $-(CO)-NR_4-Ak$:



(Ia)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4 et Ak sont tels que définis précédemment, et Ar est tel que défini dans la formule (I),

que l'on met en réaction, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (Ib), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement – CH_2-NR_4-Ak, avec un agent réducteur, pour conduire aux composés de formule (Ib) :

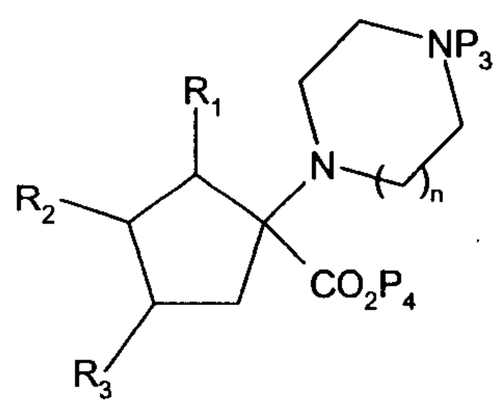


(Ib)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4, Ak et Ar sont tels que définis précédemment,

- ou bien composé de formule (VI) que l'on estérifie, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement -CH_2-OAk- ou -CH_2-NR_4-(CO)-,

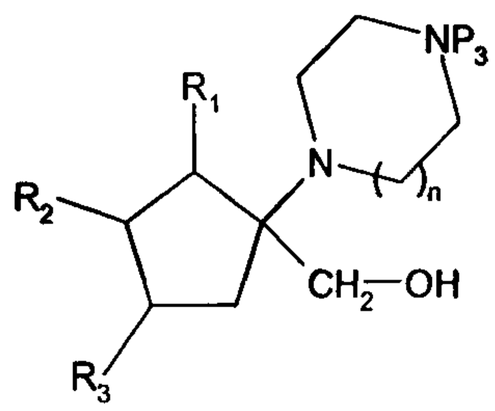
pour conduire au composé de formule (VIII) :



(VIII)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n et P_3 sont tels que définis précédemment, et P_4 représente un groupement benzyle ou alkyle C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

que l'on met en présence d'un agent réducteur, pour conduire à l'alcool de formule (IX) :



(IX)

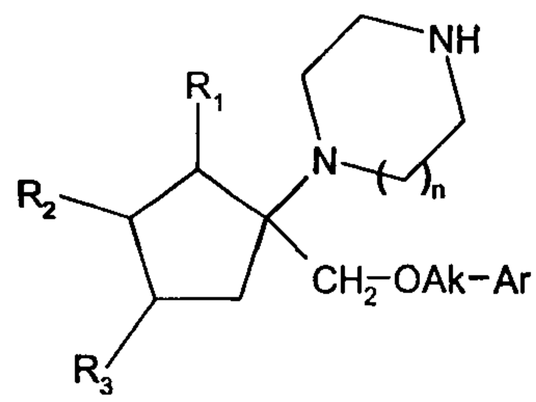
dans laquelle R_1, R_2, R_3, n et P_3 sont tels que définis précédemment,

alcool de formule (IX) que l'on met en réaction, lorsqu'on souhaite accéder aux composés de formule (Ic), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente le groupement $-CH_2-O-Ak-$, avec un composé de formule (X) :

Hal-Ak-Ar (X)

dans laquelle Ak et Ar sont tels que définis dans la formule (I), et Hal représente un atome d'halogène,

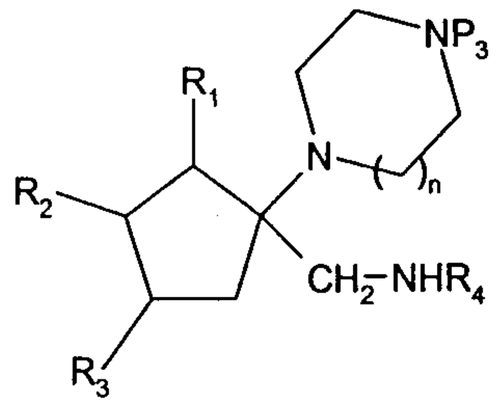
pour conduire après déprotection de l'amine cyclique aux composés de formule (Ic) :



(Ic)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, Ak et Ar sont tels que définis précédemment,

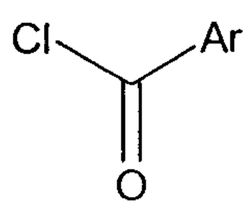
ou alcool de formule (IX) que l'on transforme par des réactions classiques de la chimie organique, en amine de formule (XI) :



(XI)

dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4, et P_3 sont tels que définis précédemment,

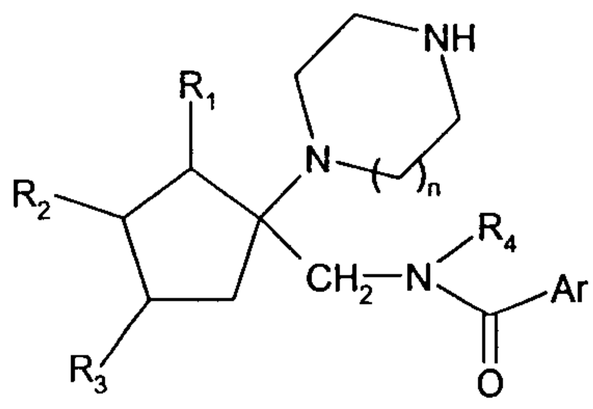
que l'on met en réaction avec un composé de formule (XII) :



(XII)

dans laquelle Ar est tel que défini dans la formule (I),

pour conduire, après déprotection de l'amine cyclique, aux composés de formule (Id), cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels X représente un groupement -CH_2-NR_4-(CO)- :



(Id)

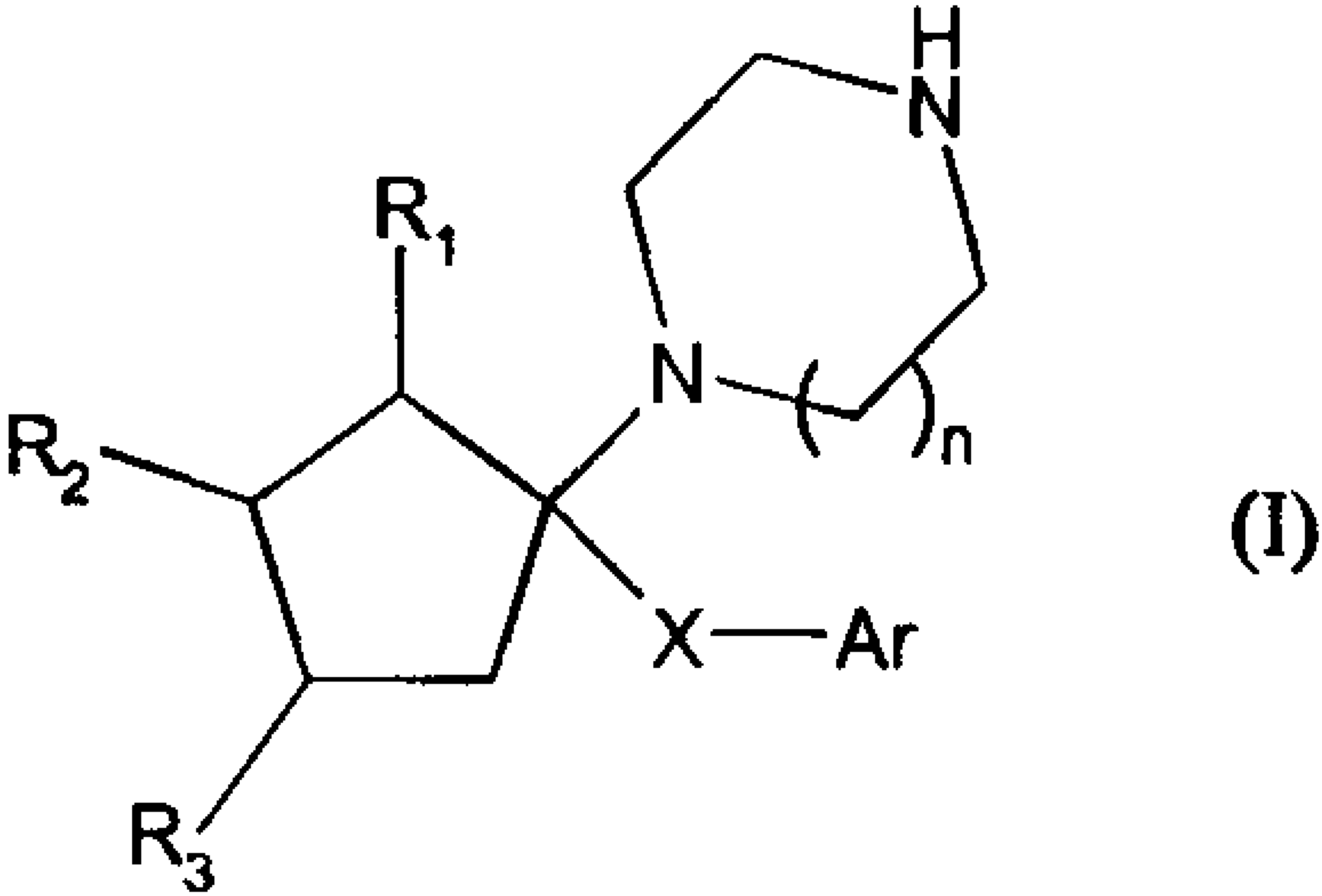
dans laquelle R_1, R_2, R_3, n, R_4 et Ar sont tels que définis précédemment,

composés de formule (Ia), (Ib), (Ic) et (Id) que l'on purifie selon une technique classique de purification, dont on sépare, lorsqu'on le souhaite, les isomères optiques, et que l'on transforme, lorsqu'on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

8. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

9. Utilisation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la fabrication de médicaments utiles en tant qu'inhibiteurs de recapture de sérotonine et antagonistes NK_1.

10. Utilisation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la fabrication de médicaments utiles pour le traitement des états dépressifs, des états anxieux, des troubles impulsifs, des comportements agressifs, de l'abus de drogue, de l'obésité et des troubles de l'appétit, de la douleur et l'inflammation, des démences, des états psychotiques, des perturbations des rythmes chronobiologiques, de la nausée ou des troubles gastro-intestinaux.



(I)