



(22) Date de dépôt/Filing Date: 2000/12/29

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2001/06/30

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2005/11/15

(30) Priorité/Priority: 1999/12/30 (99.16701) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07D 401/06, A61K 31/551, A61K 31/496, A61K 31/4725, A61K 31/4709, A61K 31/4545, A61K 31/454, A61P 9/12, A61P 9/10, A61P 3/10, C07D 209/08, C07D 417/06, C07D 405/14, C07D 491/056, C07D 471/04

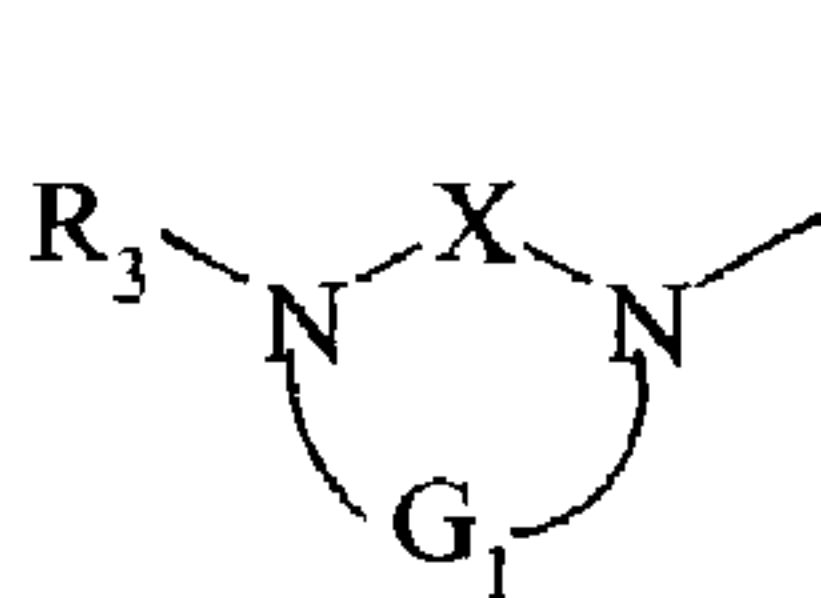
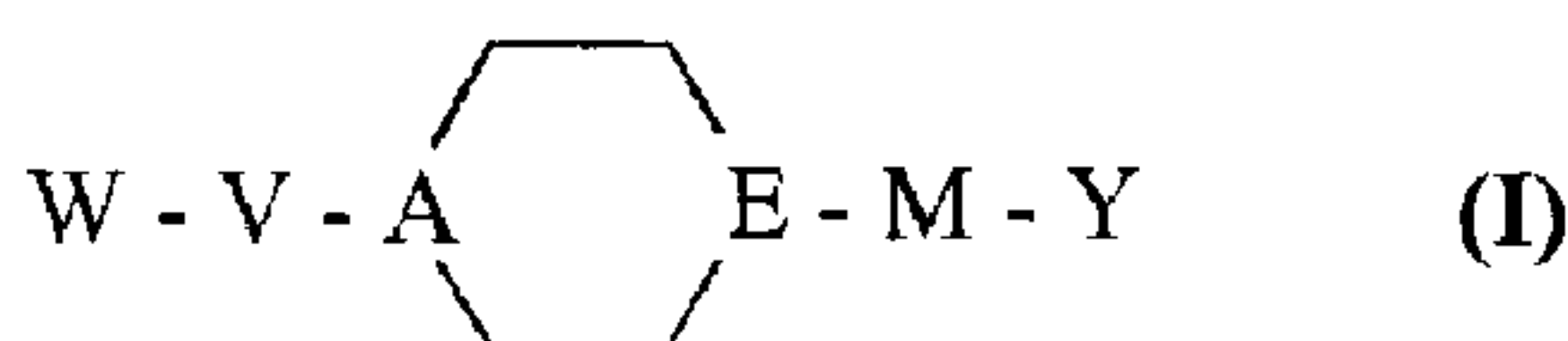
(72) Inventeurs/Inventors:
PEGLION, JEAN-LOUIS, FR;
POITEVIN, CHRISTOPHE, FR;
VILAINE, JEAN-PAUL, FR;
VILLENEUVE, NICOLE, FR;
...

(73) Propriétaire/Owner:
LES LABORATOIRES SERVIER, FR

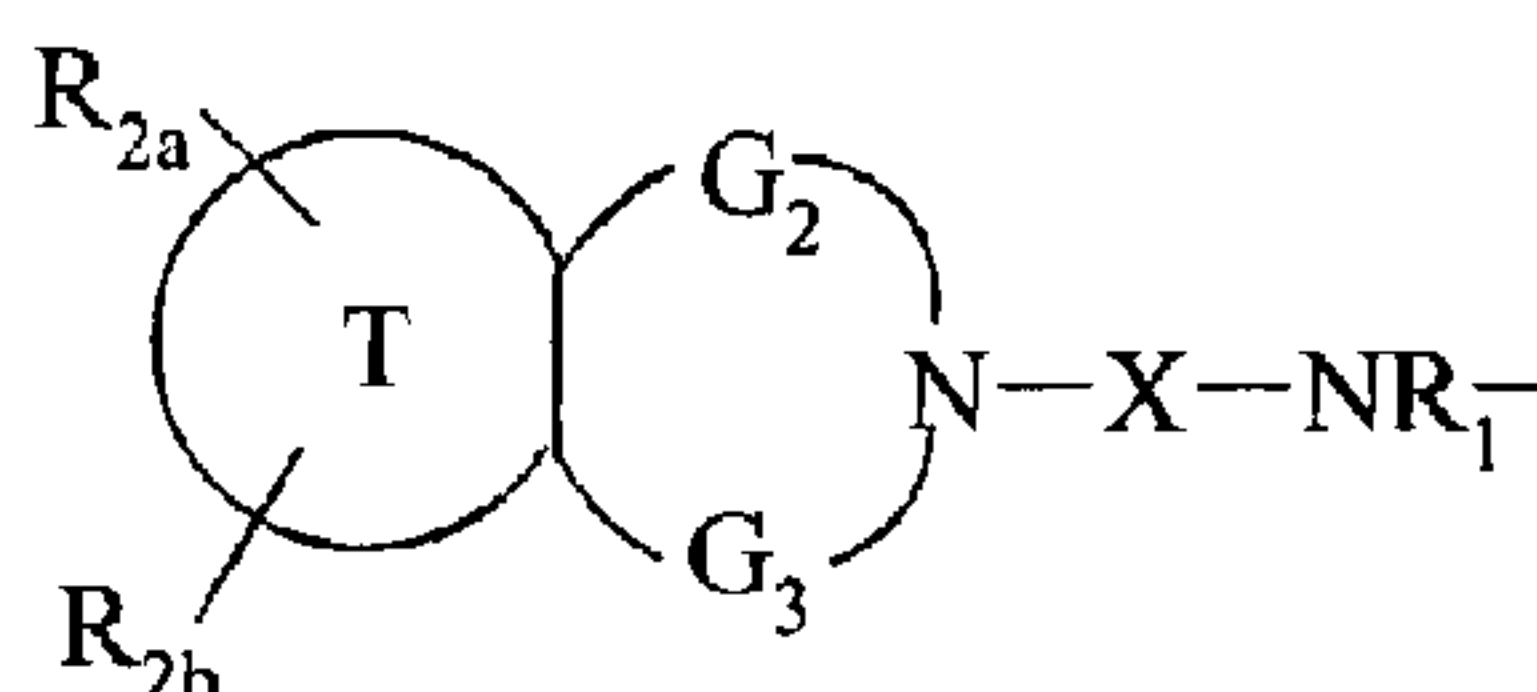
(74) Agent: OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L., S.R.L.

(54) Titre : NOUVELLES UREES LINEAIRES OU CYCLIQUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

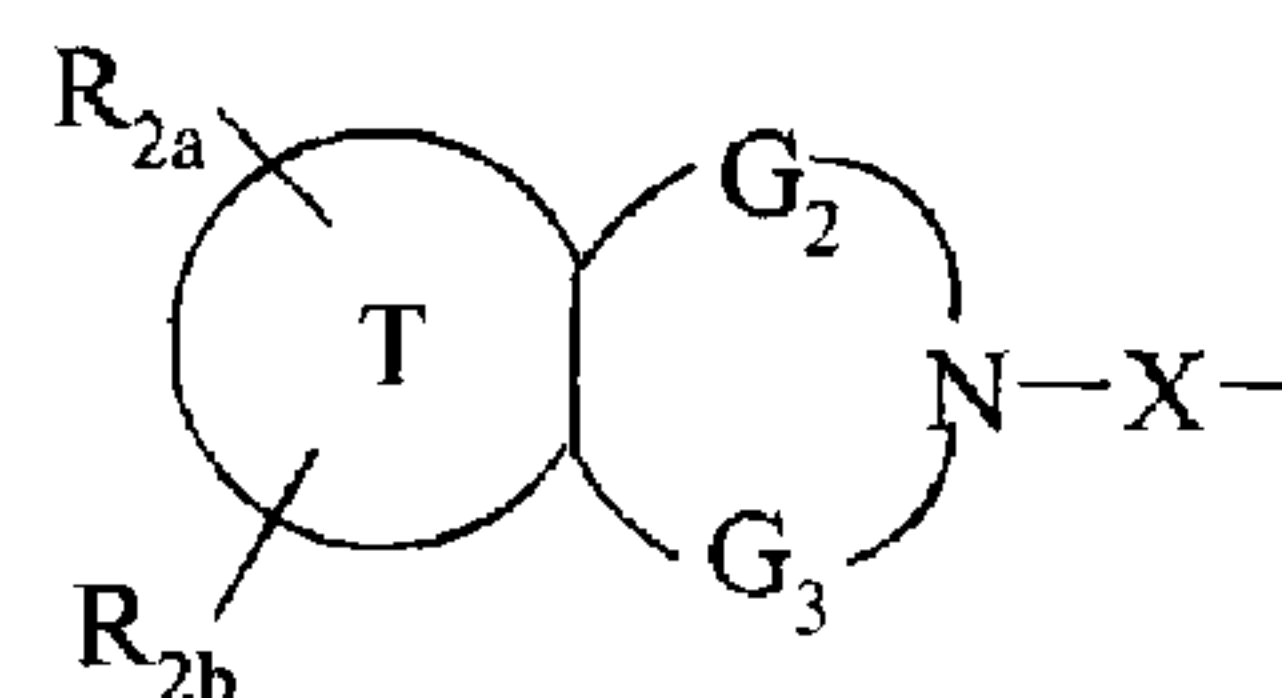
(54) Title: NEW LINEAR OR CYCLICAL UREAS, THEIR PREPARATION PROCESS AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS WHICH CONTAIN THEM



(i)



(ii)



(iii)

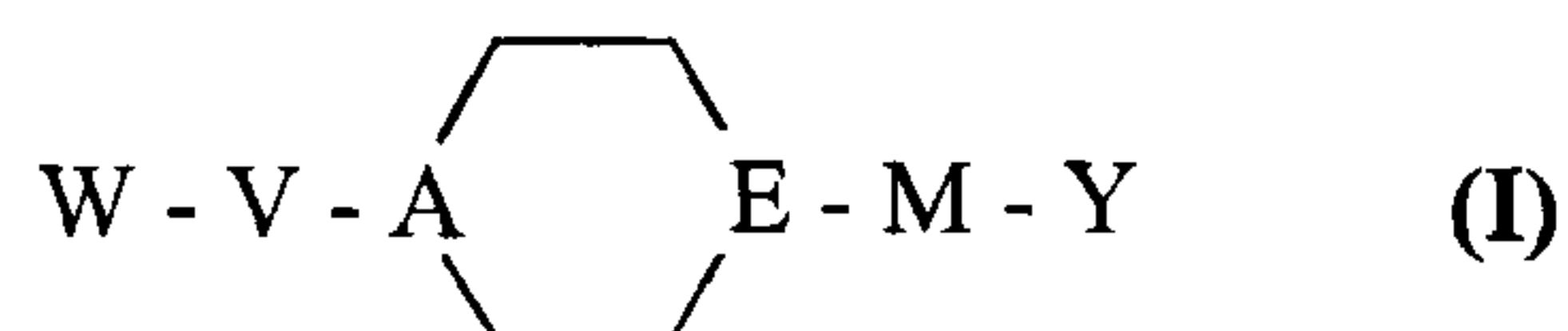
(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne de nouveaux composés répondant à la formule (I) : (voir formule I) dans laquelle V et M représentent chacun une liaison simple ou une chaîne alkylène, A et E représentent chacun un atome d'azote ou un groupement CH, au moins un des deux groupements A et E représentant un atome d'azote, W représente un groupement de formule (i), (ii) ou (iii) ci-après, V représentant un groupement de formule (iii) uniquement dans le cas où V représente une liaison simple et A représente un atome d'azote (voir formule i, ii, iii) dans lesquelles X représente un groupement carbonyle, sulfonyl ou sulfoxyde, G₁ représente une chaîne alkylène, G₂ représente une liaison simple ou un groupement méthylène, G₃ représente une chaîne alkylène, T représente un groupement phényle ou pyridinyle fusionné avec le cycle auquel il est lié, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, aryle ou arylalkyle, R_{2a} et R_{2b}, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement alkyle, hydroxy, alkoxy, mercapto, alkylthio, trihalogénoalkyle, cyano, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, trihalogénoalkoxy, aryloxy, arylalkoxy, alkylsulfonate, trihalogénoalkylsulfonate ou alkylsulfonyl ou bien R_{2a} + R_{2b}, pris par deux en positions adjacentes, représente un groupement méthylènedioxy, 1,2-éthylènedioxy, 1,3-propylènedioxy ou éthylène, R₃ représente un groupement aryle ou hétéroaryle-A, Y représente un groupement aryloxy, hétéroaryloxy ou hétéroaryle-B. L'invention vise également les isomères, hydrates et solvates des composés de formule (I), ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable. Les composés selon l'invention sont utiles à titre de médicaments pour le traitement des maladies ou des conditions pathologiques dans lesquelles une dysfonction endothéliale est connue.

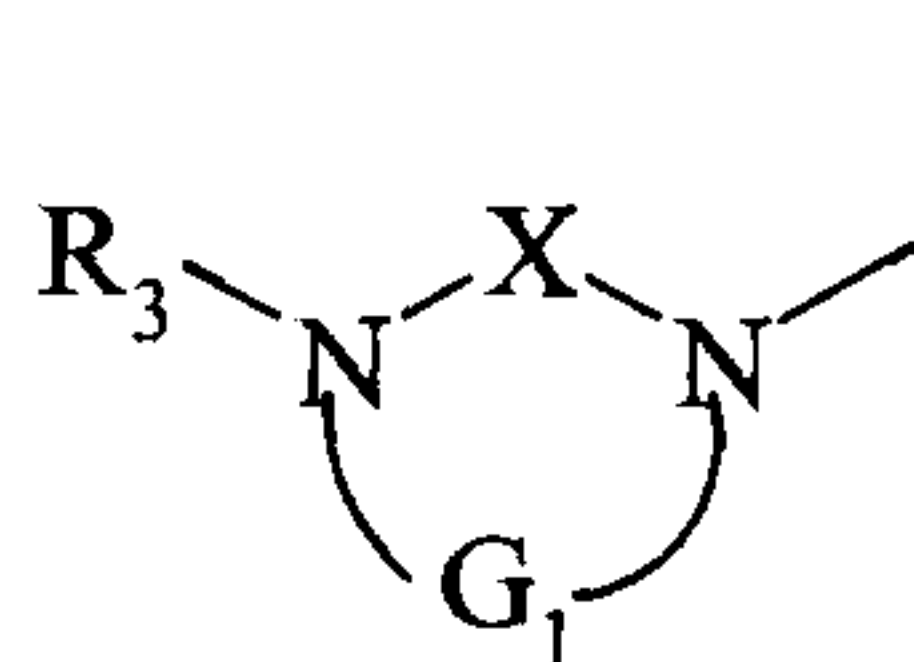
(72) Inventeurs(suite)/Inventors(continued): BOURGUIGNON, MARIE-PIERRE, FR; THOLLON, CATHERINE, FR

ABRÉGÉ

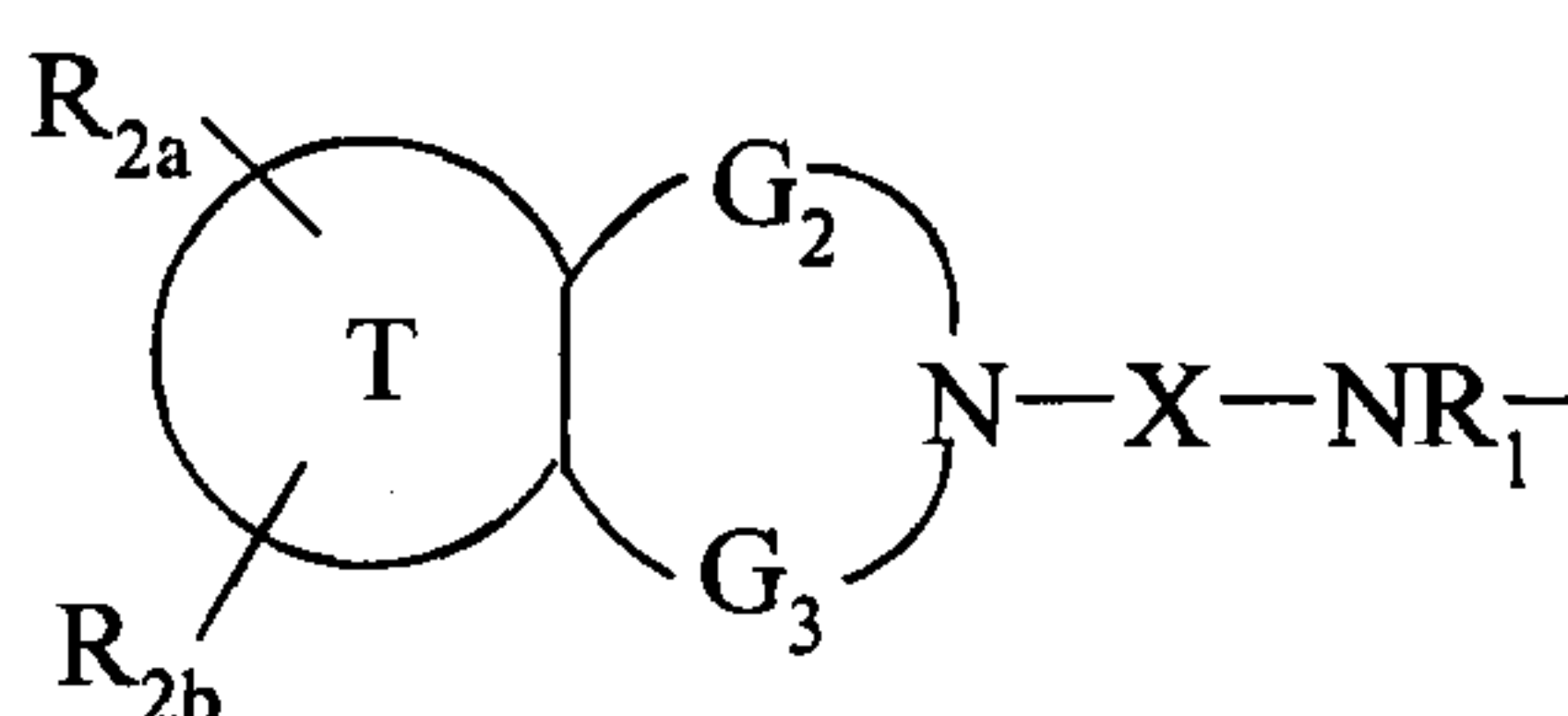
L'invention concerne de nouveaux composés répondant à la formule (I) :



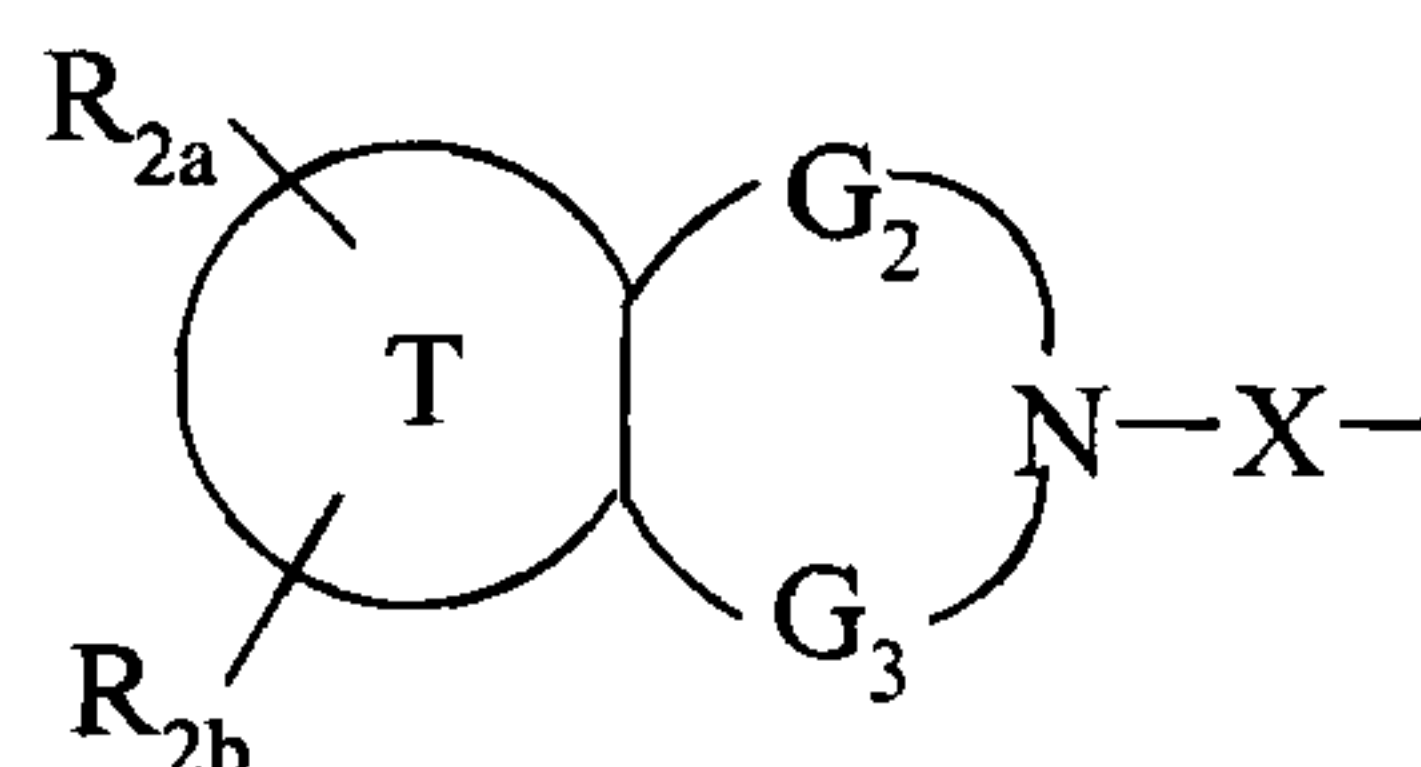
dans laquelle V et M représentent chacun une liaison simple ou une chaîne alkylène, A et E représentent chacun un atome d'azote ou un groupement CH, au moins un des deux groupements A et E représentant un atome d'azote, W représente un groupement de formule (i), (ii) ou (iii) ci-après, W représentant un groupement de formule (iii) uniquement dans le cas où V représente une liaison simple et A représente un atome d'azote :



(i)



(ii)



(iii)

dans lesquelles X représente un groupement carbonyle, sulfonyle ou sulfoxyde, G_1 représente une chaîne alkylène, G_2 représente une liaison simple ou un groupement méthylène, G_3 représente une chaîne alkylène, T représente un groupement phényle ou pyridinyle fusionné avec le cycle auquel il est lié, R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, aryle ou arylalkyle, R_{2a} et R_{2b} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement alkyle, hydroxy, alkoxy, mercapto, alkylthio, trihalogénoalkyle, cyano, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, trihalogénoalkoxy, aryloxy, arylalkoxy, alkylsulfonate, trihalogénoalkylsulfonate ou alkylsulfonyl ou bien $R_{2a} + R_{2b}$, pris par deux en positions adjacentes, représente un groupement méthylènedioxy, 1,2-éthylènedioxy, 1,3-propylènedioxy ou éthylène, R_3 représente un groupement aryle ou hétéroaryle-A, Y représente un groupement aryloxy, hétéroaryloxy ou hétéroaryle-B. L'invention vise également les isomères, hydrates et solvates des composés de formule (I), ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable. Les composés selon l'invention sont utiles à titre de médicaments pour le traitement des maladies ou des conditions pathologiques dans lesquelles une dysfonction endothéliale est connue.

- 1 -

La présente invention concerne de nouvelles urées linéaires ou cycliques, leur procédé de
préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont utiles dans le traitement des maladies ou des
conditions pathologiques dans lesquelles une dysfonction endothéliale est connue comme
5 étant un mécanisme pathogène et/ou aggravant. Ces pathologies sont : l'athérosclérose,
l'existence de facteurs de risque vasculaire (dyslipidémie, diabète, hypertension artérielle
systémique), les différentes formes cliniques d'ischémie myocardique ou périphérique,
l'insuffisance cardiaque et les différentes formes d'hypertension artérielle pulmonaire. Ces
composés sont également utiles pour le traitement de patients qui subissent une
10 transplantation cardiaque ou une reperméabilisation vasculaire telle qu'un pontage, une
thrombolyse ou une dilatation artérielle avec ou sans stent.

Une diminution de la disponibilité vasculaire en monoxyde d'azote (NO) représente le
mécanisme majeur de la dysfonction endothéliale observée dans les maladies et conditions
pathologiques précédemment citées et explique son rôle pathogène (*Cardiovasc. Res.*,
15 **1999**, 43, 572 ; *Coronary. Art. Dis.* **1999**, 10, 277 ; *Coronary. Art. Dis.*, **1999**, 10, 301 ;
Coronary. Art. Dis., **1999**, 10, 287 ; *Coronary. Art. Dis.*, **1999**, 10, 295).

En effet, dans ces conditions pathologiques, la dysfonction endothéliale peut résulter de
deux mécanismes principaux: 1) une insuffisance de production de NO liée à l'inhibition de
la NO synthase endothéliale par des inhibiteurs endogènes tel l'ADMA (asymétrique
20 diméthyle arginine) dont la concentration plasmatique augmente chez des patients
présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (*Cardiovasc. Res.*, **1999**, 43, 542 ;
Hypertension, **1997**, 29, 242 ; *Circulation*, **1997**, 95, 2068), 2) une inactivation du NO par
l'anion superoxyde (O_2^-) dont la production est accrue dans des conditions pathologiques
(*Cardiovasc. Res.*, **1999**, 43, 562 ; *Eur.J Biochem.* **1997**, 245, 541 ; *J. Clin. Invest.*, **1993**,
25 91 2546).

Le NO exerce dans les conditions normales des effets majeurs tels que: 1) la régulation de
la vasomotricité artérielle par son effet vasodilatateur (*N Engl. J Med.*, **1993**, 329, 2002 ;

Nature, 1980, 288, 373), 2) la limitation de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaire (*Trends Pharmacol. Sci.*, 1991, 12, 87), 3) le contrôle de l'adhésion aux cellules endothéliales de leucocytes et de monocytes (*Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 4651), 4) l'inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires (*Cardiovasc. Res.*, 1999, 43, 580, *Circulation*, 1993, 87 V51)

Ceci explique que la déficience en NO au niveau de la paroi artérielle favorise des phénomènes pathologiques comme la vasoconstriction, la thrombose, l'accumulation lipidique et la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires.

Des expériences *in vitro* ont permis de démontrer que les composés de la présente invention permettent de limiter la dysfonction endothéliale et la diminution de disponibilité vasculaire en NO qui ont été induites par des tests impliquant les deux mécanismes physiopathologiques déjà cités : l'inhibition de la NO synthase endothéliale et un stress oxydatif par production d'O₂⁻.

Ainsi, grâce à leur activité pharmacologique spécifique, capable de limiter le développement de la dysfonction endothéliale, les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, sont utiles pour prévenir le développement, l'extension et les complications des lésions athéroscléreuses notamment chez les patients présentant un facteur de risque vasculaire (dyslipidémie, diabète, hypertension artérielle), pour traiter les différentes formes cliniques d'ischémie myocardique ou périphérique, l'insuffisance cardiaque, les différentes formes d'hypertension artérielle pulmonaire. Ces composés sont également utilisés pour prévenir les complications vasculaires (spasme, thrombose, resténose, athérosclérose accélérée) chez les patients qui subissent un pontage, une dilatation vasculaire avec ou sans stent ou d'autres formes de reperméabilisation vasculaire ainsi qu'une transplantation cardiaque.

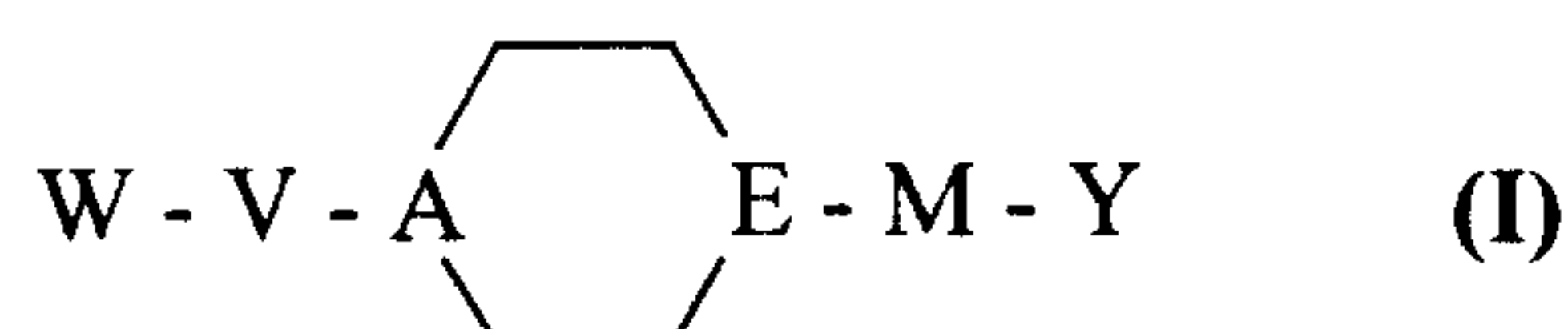
Des composés de structure voisine ont été décrits dans la littérature. C'est le cas plus particulièrement de la demande de brevet WO 94/13659 qui revendique des composés présentant notamment une urée cyclique, lesdits composés étant utiles dans le traitement des maladies du système nerveux central telles que la dépression ou la psychose. De même, le brevet FR 2 338 940 décrit des dérivés présentant notamment un motif 1-{1-[2-hydroxy-

- 3 -

3-(aryloxy)-propyl]-4-pipéridyl}-3-aryl-imidazolidine-2-one, et les revendique pour leur utilité dans le traitement de l'hypertension vasculaire. Enfin, le brevet EP 0 526 342 décrit de nouvelles (isoquinoléin-5-yl)sulfonamides, lesquelles sont utiles dans le traitement de l'ischémie myocardique.

- 5 Les composés de la présente invention se distinguent nettement de cet art antérieur, tant dans leur structure chimique même, que dans leur activité pharmacologique spécifique de la protection endothéliale.

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



- 10 dans laquelle :

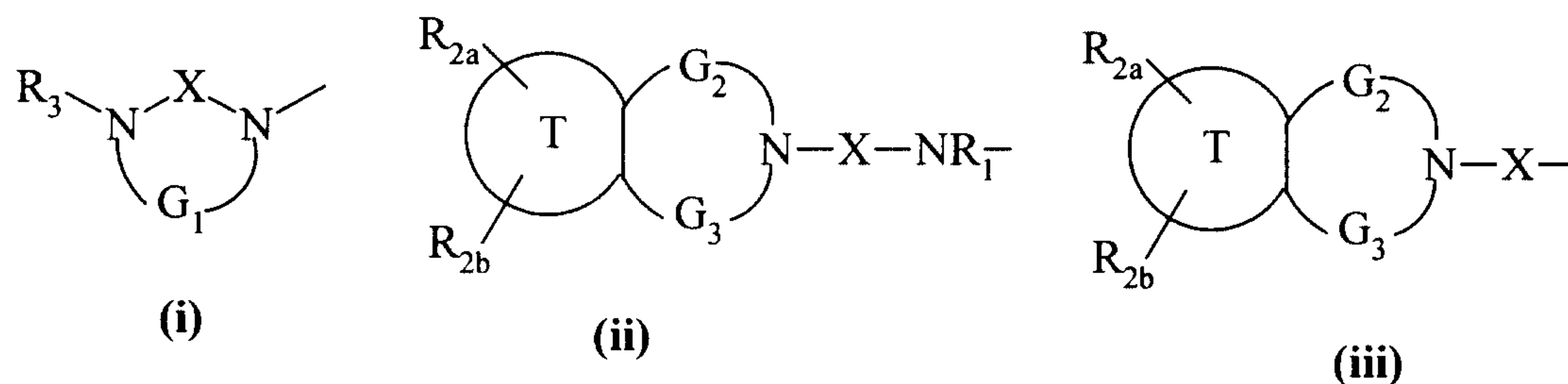
V représente une liaison simple ou une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée,

M représente une liaison simple ou une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée,

A et E représentent chacun un atome d'azote ou un groupement CH, mais au moins un des deux groupements A ou E représente un atome d'azote,

- 15 W représente un groupement de formule (i) ou (ii), et peut représenter également un groupement de formule (iii) mais uniquement dans le cas où V représente une liaison simple et A représente un atome d'azote,

groupements de formules (i), (ii) et (iii) :



- 20 dans lesquelles :

X représente un groupement carbonyle, sulfonyle ou sulfoxyde,

G₁ représente une chaîne alkylène (C₂-C₄) linéaire, comportant éventuellement une double liaison et/ou étant éventuellement substituée par un groupement hydroxyle,

G₂ représente une liaison simple ou un groupement méthylène,

- 25 G₃ représente :

- 4 -

*une chaîne alkylène (C₂-C₃) linéaire quand G₂ représente une liaison,

*ou une chaîne alkylène (C₁-C₂) linéaire quand G₂ représente un groupement méthylène,

ladite chaîne alkylène dans chacun des cas comportant éventuellement une double liaison,

T représente un groupement phényle fusionné avec le cycle auquel il est lié ou un groupement pyridinyle fusionné avec le cycle auquel il est lié,

R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R_{2a}, R_{2b}, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement choisi parmi atome d'hydrogène, atome d'halogène, groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, mercapto, alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cyano, nitro, amino, alkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, dialkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylsulfonate (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkylsulfonate (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkylsulfonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

ou R_{2a} + R_{2b}, pris par deux en positions adjacentes, représente un groupement choisi parmi méthylènedioxy, 1,2-éthylènedioxy, 1,3-propylènedioxy, et éthylène éventuellement substitué par un groupement choisi parmi cyano, hydroxyméthyle, alkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxycarbonyle, et arylalkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

R₃ représente un groupement aryle ou hétéroaryle-A, chacun de ces groupements pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi les définitions de R_{2a},

Y représente un groupement aryloxy, hétéroaryloxy ou hétéroaryle-B, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi les définitions de R_{2a},

leurs isomères, leurs hydrates, leurs solvates, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que par groupement :

- aryle, on comprend un groupement choisi parmi phényle, biphényle, naphthyle, dihydronaphthyle, tétrahydronaphthyle, indanyle, indényle, et benzocyclobutyle,
- hétéroaryle-A, on comprend un système monocyclique aromatique ou bicyclique, de 5 à 12 chaînons, contenant un ou deux hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote et soufre, et dont l'un des cycles, dans le cas d'un système bicyclique possède un caractère aromatique, l'autre cycle pouvant être aromatique ou partiellement hydrogéné,
- hétéroaryle-B, on comprend un système monocyclique aromatique ou bicyclique aromatique, de 5 à 12 chaînons, contenant de 1 à 3 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote et soufre,
- aryloxy, on comprend un groupement aryle tel que défini précédemment lié à un atome d'oxygène,
- hétéroaryloxy, on comprend un groupement hétéroaryle-A tel que défini précédemment lié à un atome d'oxygène,

étant entendu également que :

- * lorsque V représente une liaison simple, et W représente un groupement de formule (i) dans laquelle R_3 représente un groupement phényle, alors Y ne peut pas représenter un groupement 3-indolyle,
- * lorsque M représente une liaison simple, et W représente un groupement de formule (i), alors si Y représente un groupement hétéroaryle-B bicyclique dont l'un des cycles représente un noyau benzénique, ledit groupement Y ne peut pas être relié à M par ledit noyau benzénique,
- * et lorsque M représente une liaison simple, V représente un groupement éthylène, et W représente un groupement de formule (i) dans laquelle R_3 représente un groupement phényle, alors Y ne peut pas représenter un groupement 1,2-benzisoxazole-3-yl.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque,

- 6 -

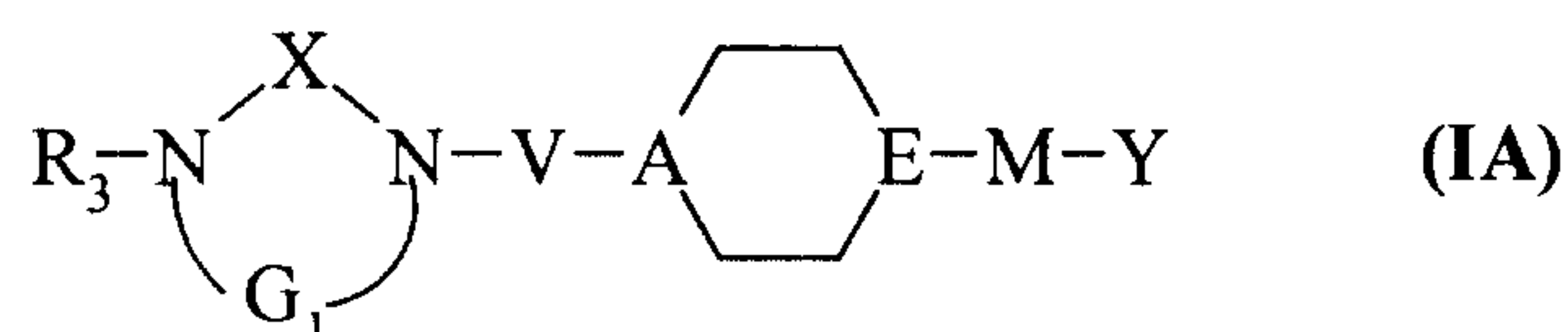
citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Les substituants Y préférés, selon l'invention sont le groupement benzofuran-3-yl et le groupement phényloxy éventuellement substitué par un groupement R_{2a} tel que défini dans la formule (I).

5 Le substituant X préféré, selon l'invention, est le groupement carbonyle.

Selon une variante avantageuse de l'invention, les composés préférés sont les composés de formule (I) dans laquelle W représente un groupement de formule (i), telle que définie dans la formule (I).

10 D'une façon particulièrement avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (IA) :



dans laquelle :

R₃ représente un groupement aryle, et avantageusement un groupement phényle, éventuellement substitué par un groupement choisi parmi atome d'halogène, groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, nitro, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et cyano,

X représente un groupement carbonyle,

G₁ représente une chaîne alkylène (C₂-C₃) linéaire,

V est tel que défini dans la formule (I),

20 A représente un atome d'azote quand E représente un groupement CH, ou

A représente un groupement CH quand E représente un atome d'azote,

M représente une chaîne alkylène (C₁-C₄) linéaire ou ramifiée,

Y représente un groupement benzofuran-3-yl ou un groupement phényloxy éventuellement substitué par un groupement choisi parmi atome d'halogène, groupement alkylsulfonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

- 7 -

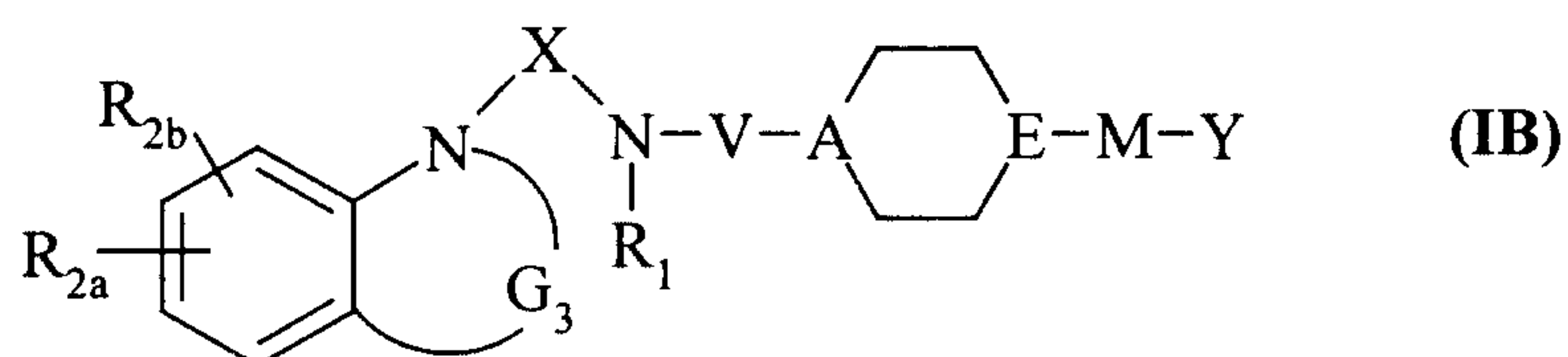
D'une façon très préférentielle, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (IA) telle que définie précédemment dans laquelle :

- * A représente un atome d'azote et E représente un groupement CH quand Y représente un groupement phényloxy éventuellement substitué,
- 5 * ou A représente un groupement CH et E représente un atome d'azote quand Y représente un groupement benzofuran-3-yl.

D'une autre façon préférentielle, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (IA) telle que définie précédemment dans laquelle V représente une liaison simple quand Y représente un groupement benzofuran-3-yl et V représente une chaîne alkylène (C₁-C₄) linéaire ou ramifiée, quand Y représente un groupement phényloxy éventuellement substitué.

Selon une autre variante avantageuse de l'invention, les composés préférés sont les composés de formule (I) dans laquelle W représente un groupement de formule (ii) telle que définie dans la formule (I).

- 15 D'une façon particulièrement avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (IB) :



dans laquelle :

- R_{2a} et R_{2b} sont tels que définis dans la formule (I),
- 20 G₃ représente un groupement de formule -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- ou -CH=CH-,
- X représente un groupement carbonyle,
- R₁ représente un atome d'hydrogène,
- A, E et V sont tels que définis dans la formule (I),
- M représente une chaîne alkylène (C₁-C₄) linéaire ou ramifié,
- 25 Y représente un groupement benzofuran-3-yl ou un groupement phényloxy éventuellement substitué par un groupement choisi parmi atome d'halogène, groupement alkylsulfonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et alkylthio (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

- 8 -

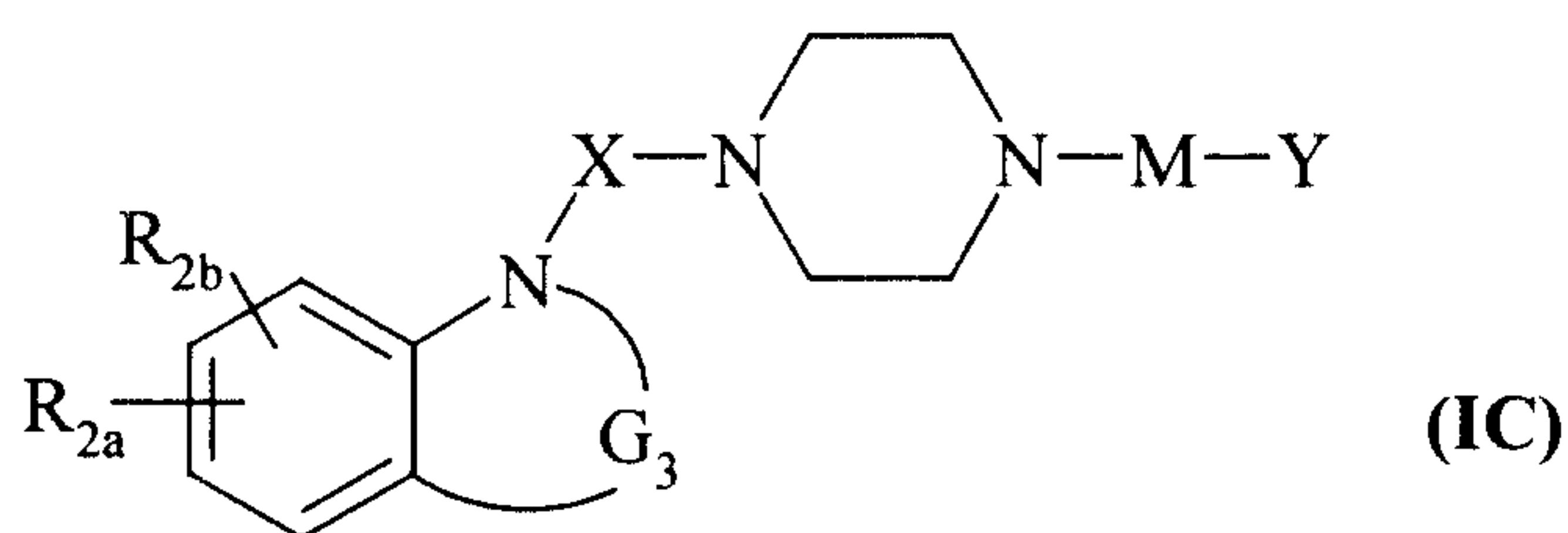
D'une façon très préférentielle, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (IB) telle que définie précédemment dans laquelle :

- * A représente un atome d'azote et E représente un groupement CH quand Y représente un groupement phényloxy éventuellement substitué,
- 5 * ou A représente un groupement CH et E représente un atome d'azote quand Y représente un groupement benzofuran-3-yl.

D'une autre façon préférentielle, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (IB) telle que définie précédemment dans laquelle V représente une liaison simple quand Y représente un groupement benzofuran-3-yl et V représente une chaîne alkylène (C₁-C₄) linéaire ou ramifiée quand Y représente un groupement phényloxy éventuellement substitué.

Selon une troisième variante avantageuse de l'invention, les composés préférés sont les composés de formule (I) dans laquelle W représente un groupement de formule (iii), telle que définie dans la formule (I).

- 15 D'une façon particulièrement avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (IC) :



dans laquelle :

- R_{2a}, R_{2b} et M sont tels que définis dans la formule (I),
- 20 G₃ représente un groupement de formule -(CH₂)₂-,
- X représente un groupement carbonyle,
- Y représente un groupement benzofuran-3-yl ou un groupement phényloxy éventuellement substitué par un groupement choisi parmi atome d'halogène et groupement alkylsulfonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

- 9 -

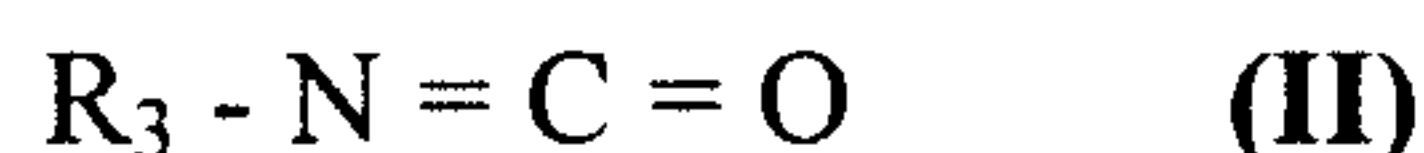
Les composés préférés de l'invention sont le :

- N-{2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indolinecarboxamide,
- 5-fluoro-N-(2-{4-[2-(4-fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-1-indolecarboxamide,
- N-{2-[4-(*p*-fluorophénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indolinecarboxamide,
- 5 - N-{2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indolecarboxamide,
- et la 1-(2-{4-[2-(4-fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-phényl-2-imidazolidinone.

10 Les isomères ainsi que les hydrates, les solvates et les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

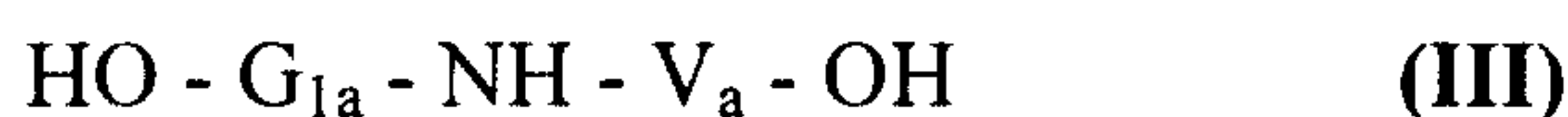
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ :

⇒ soit un composé de formule (II) :



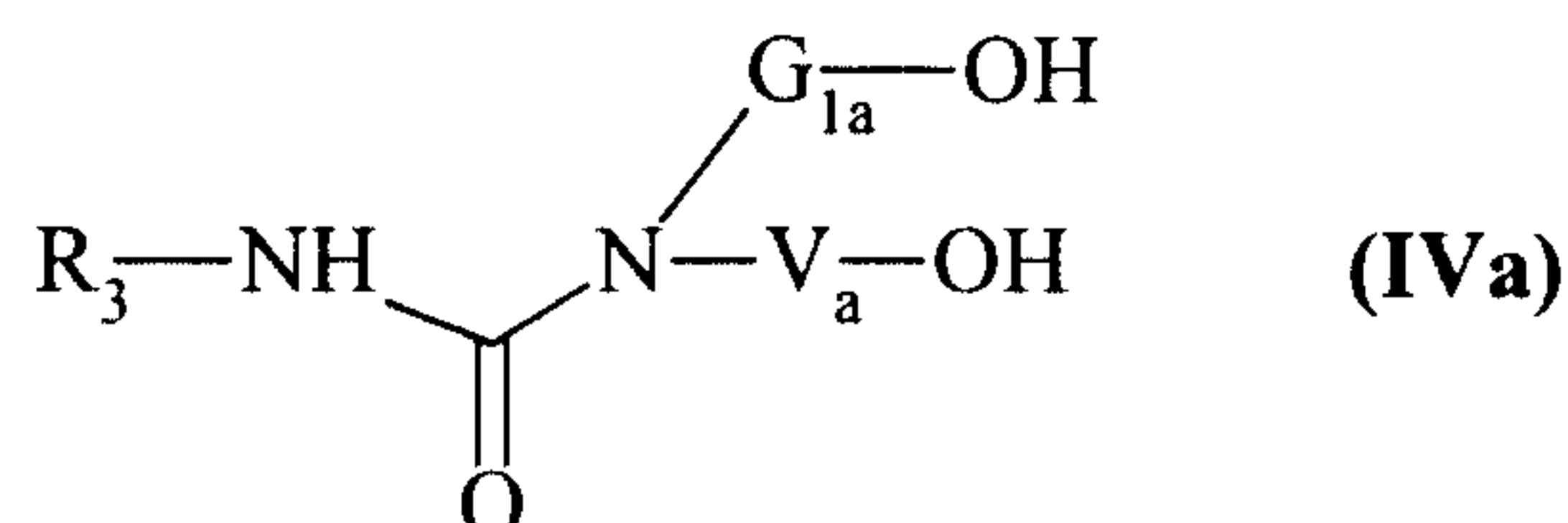
15 dans laquelle R_3 est tel que défini dans la formule (I), que l'on fait réagir :

♦ soit avec un composé de formule (III) :



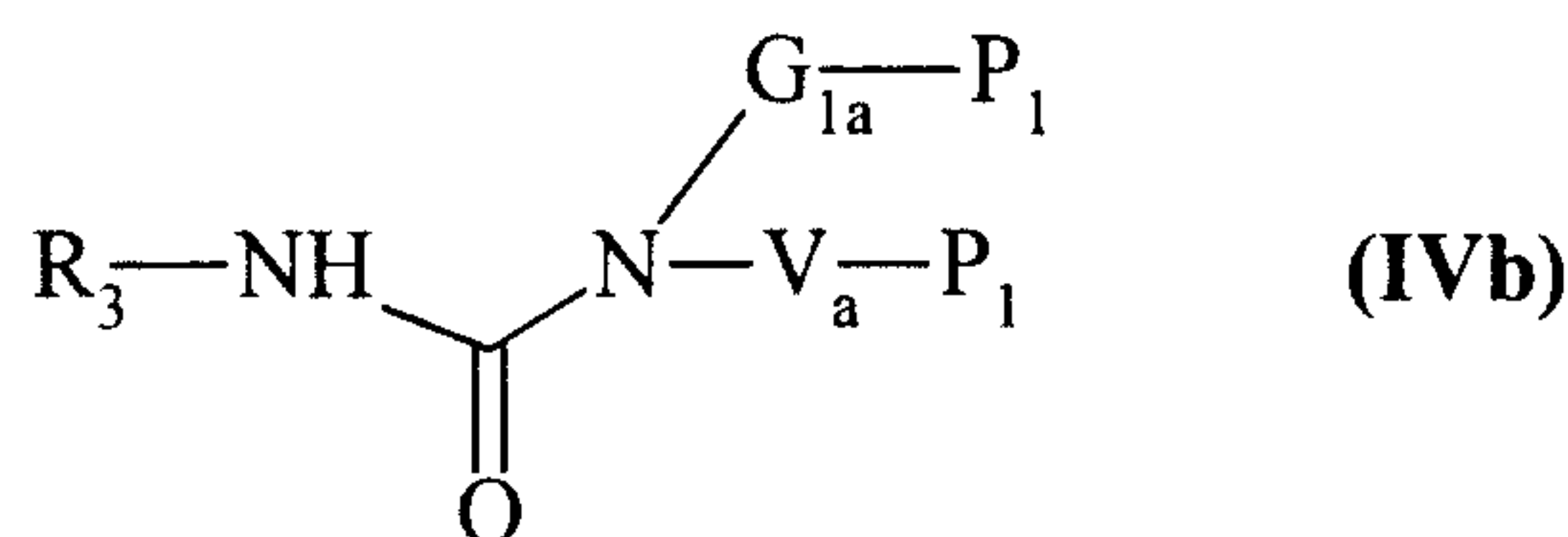
20 dans laquelle V_a représente une chaîne alkylène (C_2-C_6) et G_{1a} représente une chaîne alkylène linéaire en (C_2-C_3),

pour conduire aux composés de formule (IVa) :



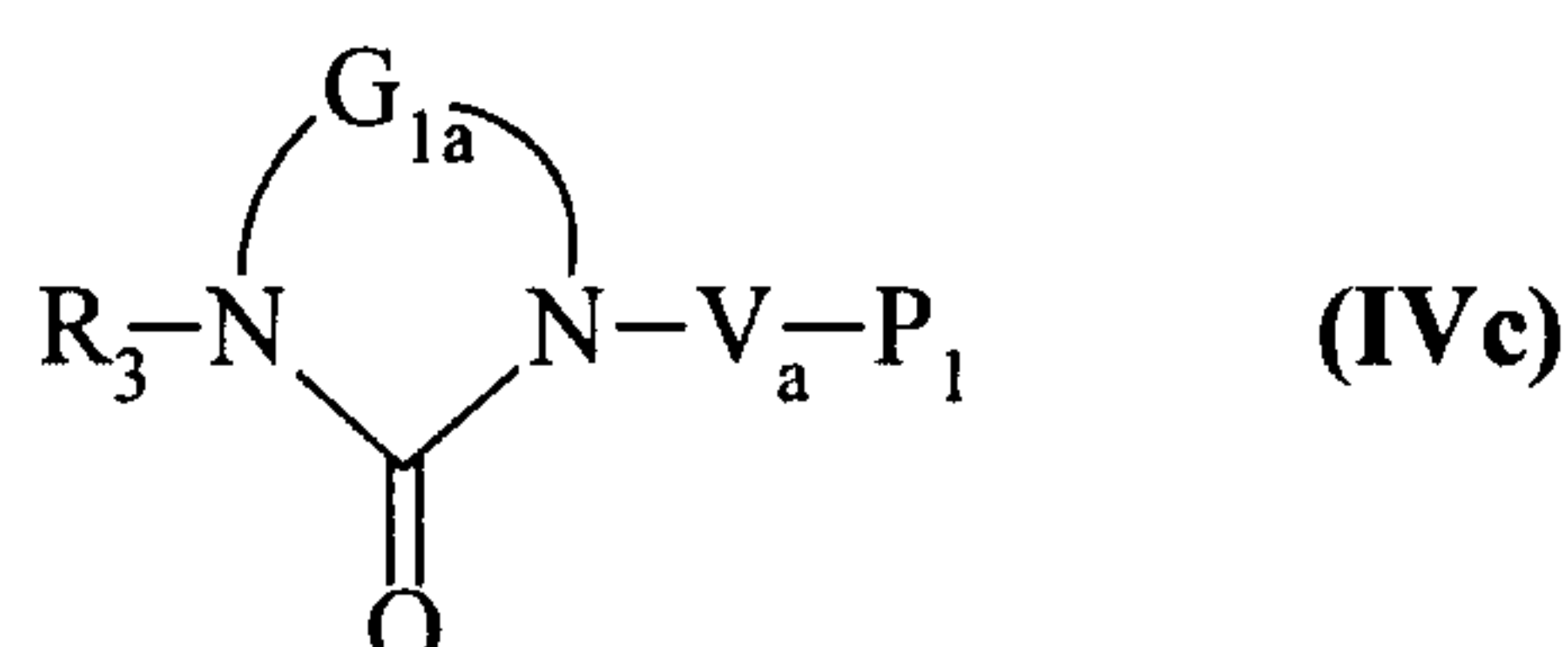
25 dans laquelle R_3 , G_{1a} , et V_a sont tels que définis précédemment, composés de formule (IVa) qui sont transformés par les méthodes classiques de la synthèse organique, pour conduire aux composés de formule (IVb) :

- 10 -

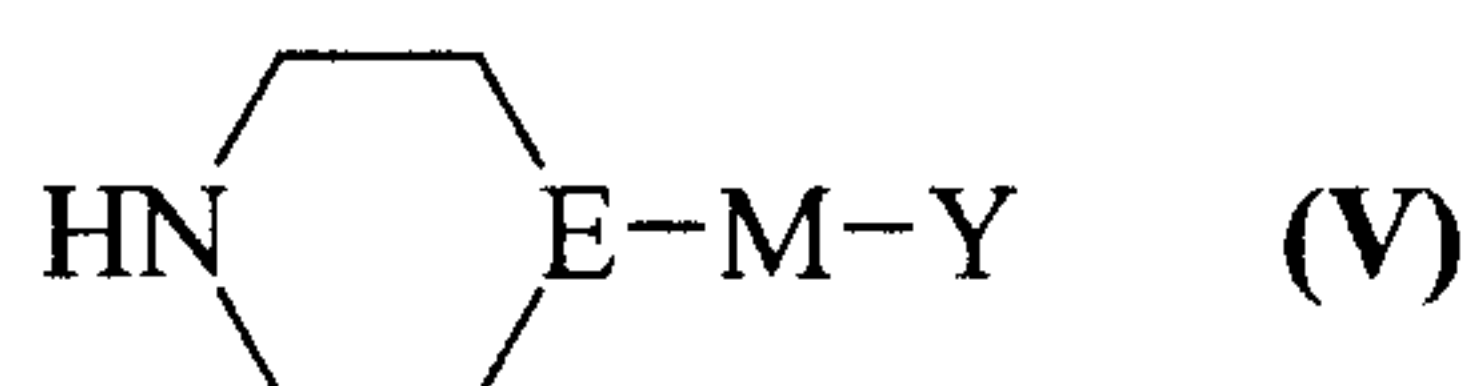


dans laquelle P_1 représente un atome de chlore, de brome, d'iode, ou un groupement OSO_2R_4 dans lequel R_4 représente un groupement méthyle, trifluorométhyle ou tolyle, R_3 , V_a et G_{1a} sont tels que définis précédemment,

5 composés de formule (IVb) que l'on soumet à l'action de la chaleur, pour conduire aux composés de formule (IVc) :



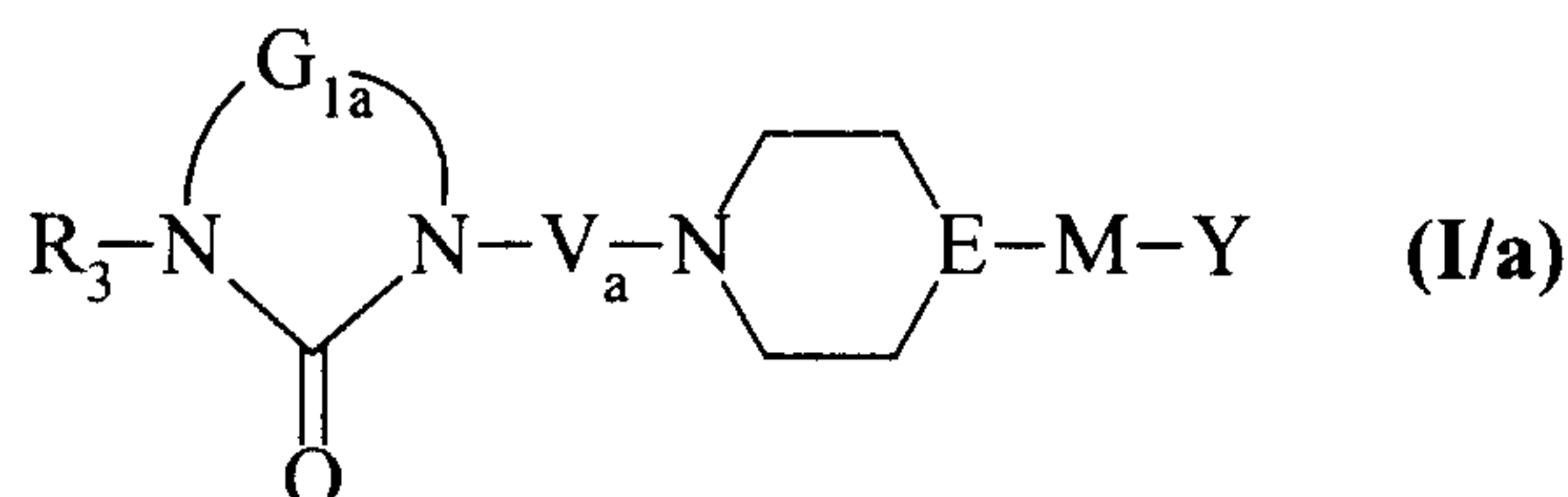
dans laquelle R_3 , G_{1a} , V_a et P_1 sont tels que définis précédemment, composés de formule (IVc) qui sont traités en condition basique par un composé de formule (V) :



10

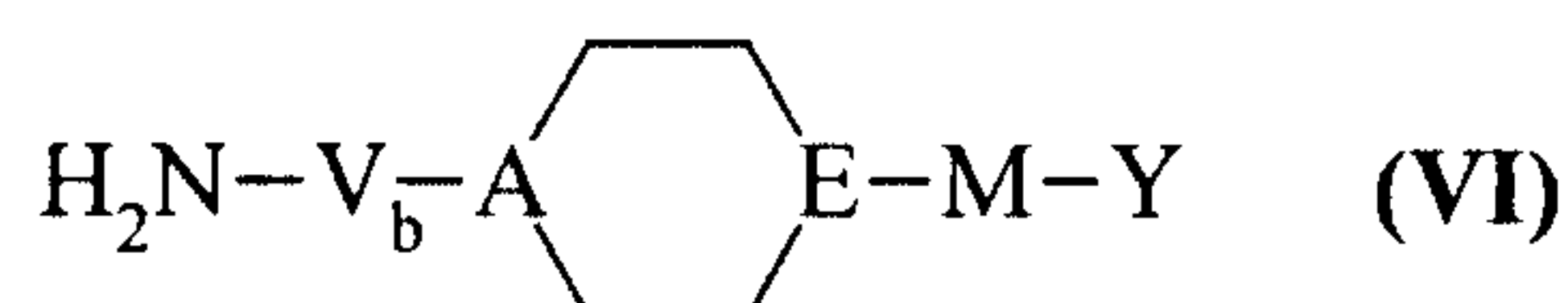
dans laquelle E, M et Y sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_3 , G_{1a} , V_a , E, M et Y sont tels que définis précédemment,

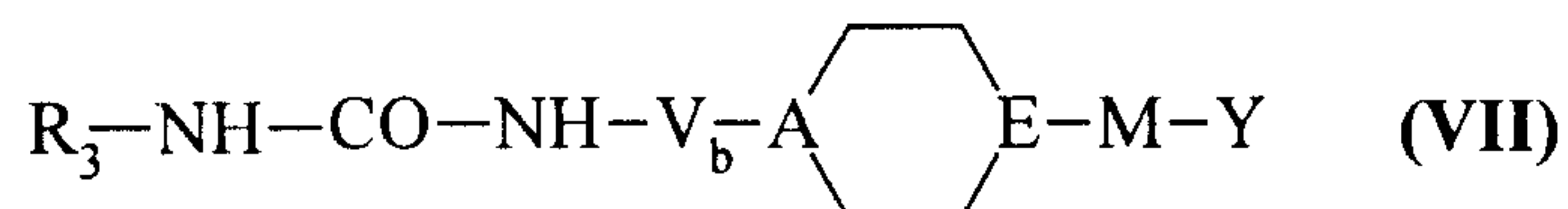
15 ♦ soit avec un composé de formule (VI) :



dans laquelle A, E, M et Y ont les mêmes significations que dans la formule (I), et V_b représente une chaîne alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$),

pour conduire aux composés de formule (VII) :

- 11 -

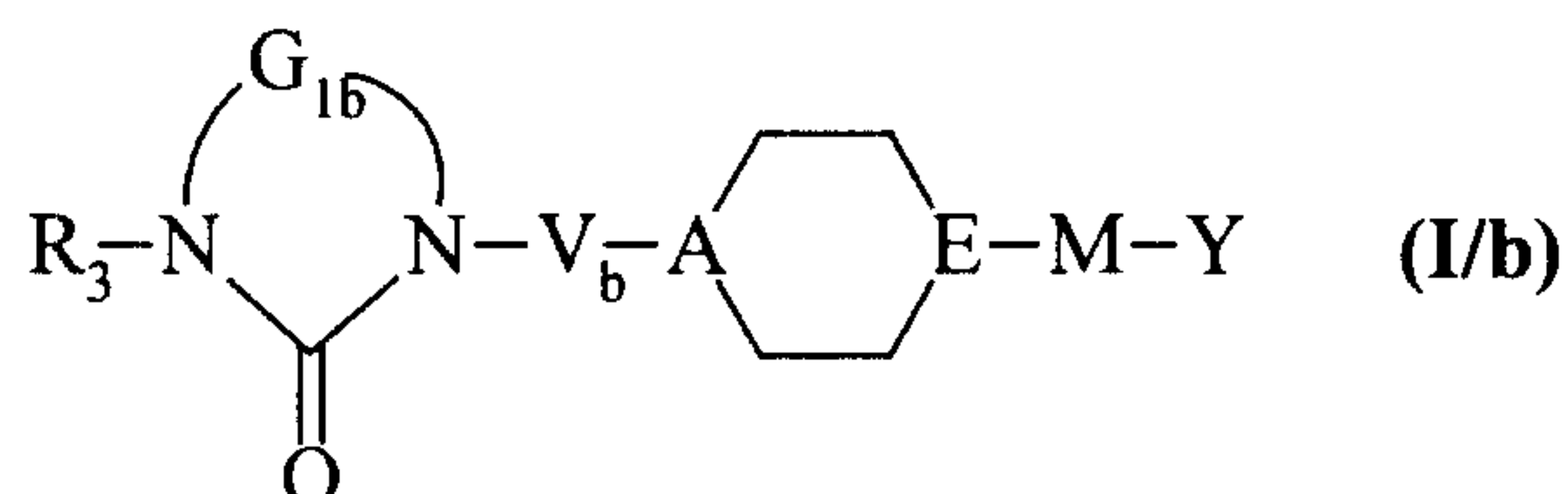


dans laquelle R_3 , V_b , A , E , M et Y sont tels que définis précédemment, composés de formule (VII) qui sont traités en présence d'une base forte par un dérivé de formule (VIII) :



dans laquelle P_1 et P'_1 , identiques ou différents, sont tels que définis pour P_1 précédemment, et G_{1b} représente une chaîne alkylène C_4 contenant éventuellement une double liaison,

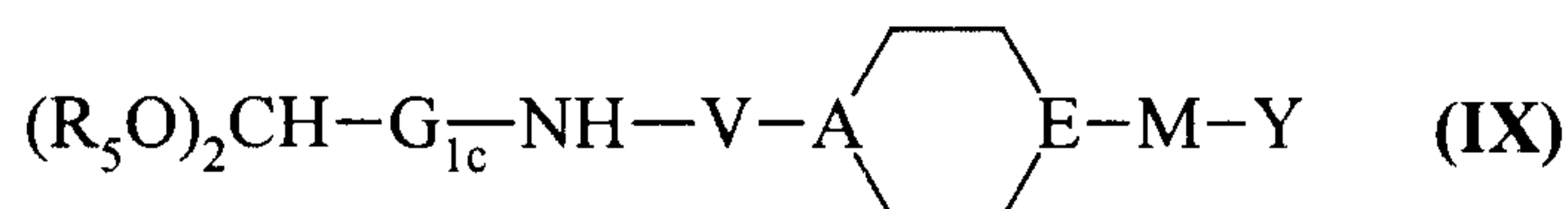
pour conduire aux composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



10

dans laquelle R_3 , G_{1b} , V_b , A , E , M et Y sont tels que définis précédemment,

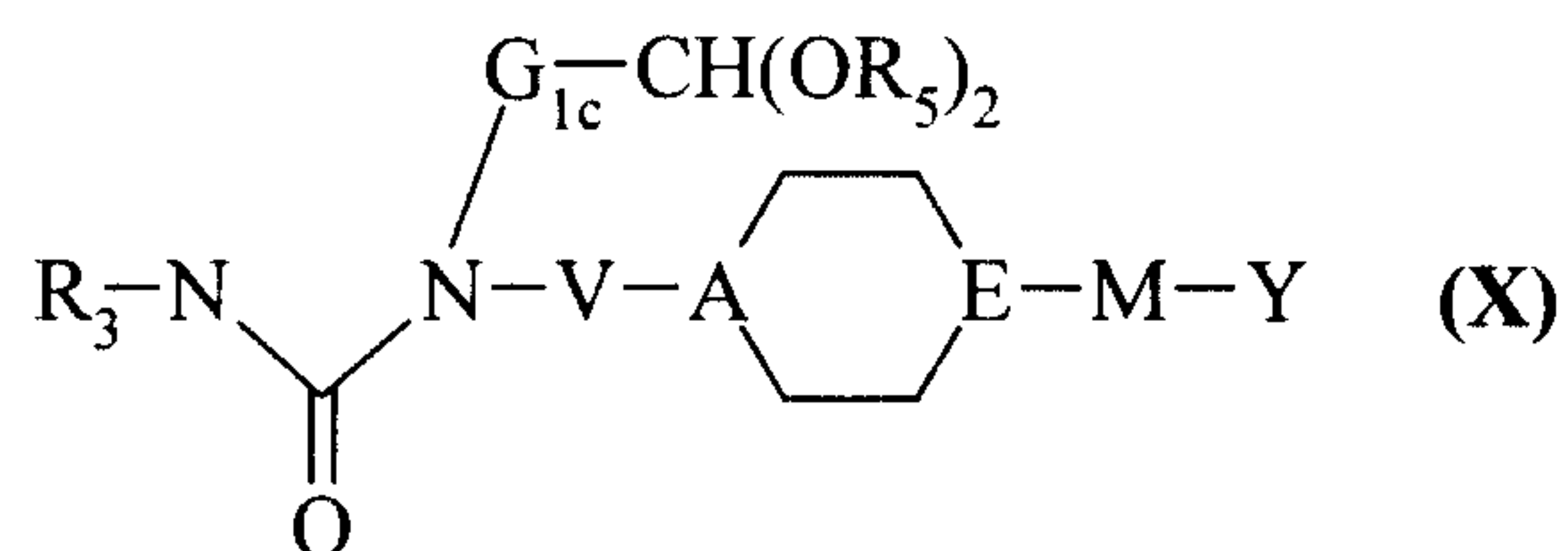
♦ soit avec un composé de formule (IX) :



15

dans laquelle G_{1c} représente une chaîne alkylène linéaire en C_1 ou C_2 , R_5 représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, V , A , E , M et Y sont tels que définis dans la formule (I),

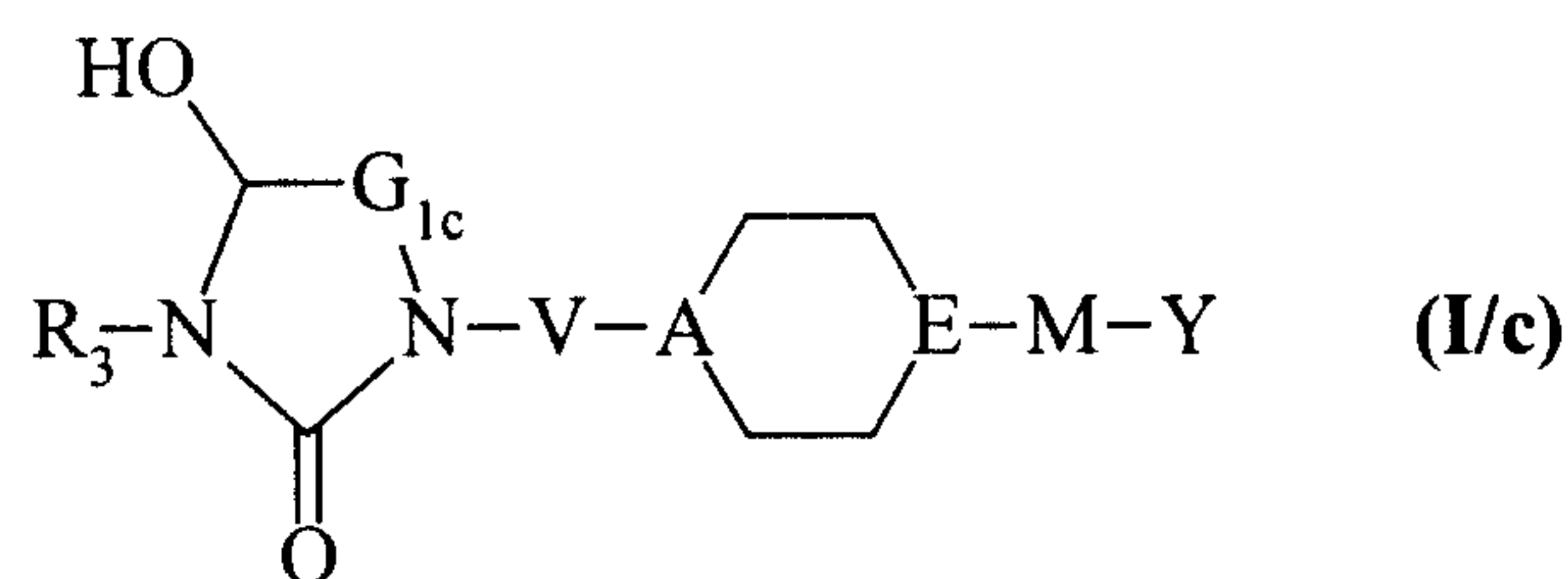
pour conduire aux composés de formule (X) :



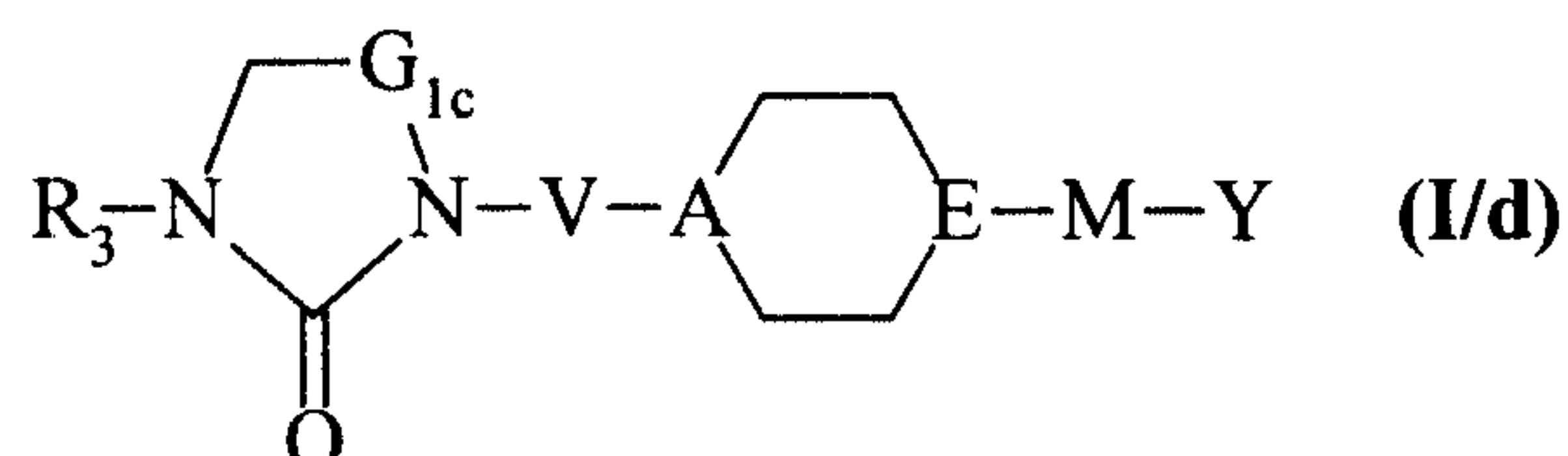
20

dans laquelle R_3 , G_{1c} , V , A , R_5 , M et Y sont tels que définis précédemment, composés de formule (X) que l'on place en présence d'acide organique fort, pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

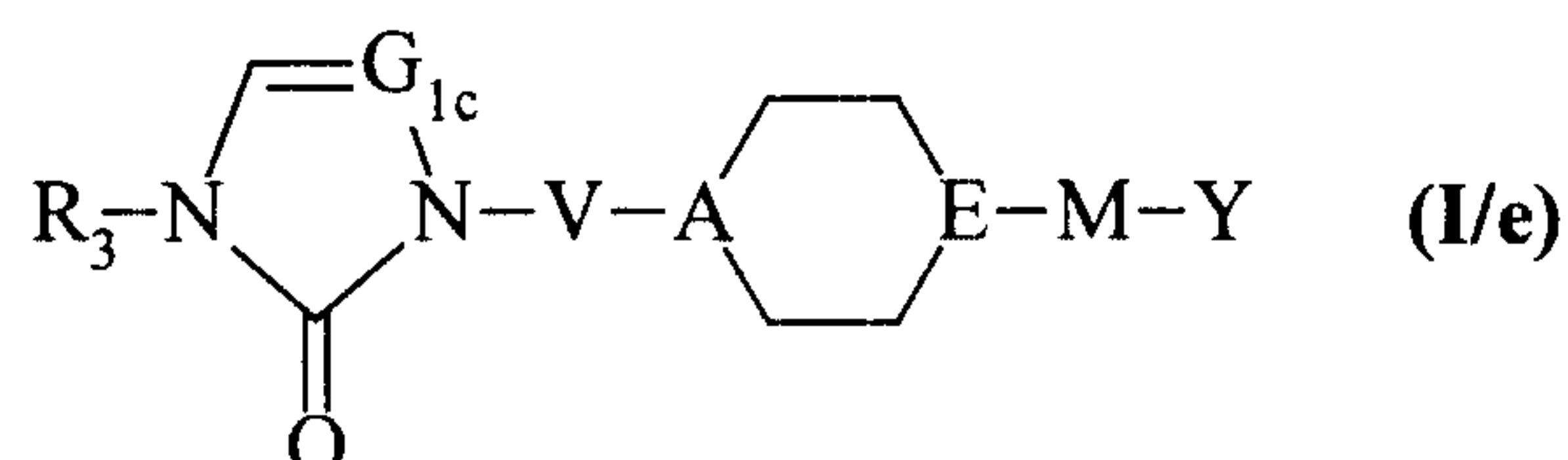
- 12 -



dans laquelle R_3 , G_{1c} , V , A , E , M et Y sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/c) que l'on hydrogène selon des techniques classiques de la synthèse organique, pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_3 , G_{1c} , V , A , E , M et Y sont tels que définis précédemment, ou composés de formule (I/c) que l'on déshydrate selon des conditions classiques de la synthèse organique, pour conduire aux composés de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :

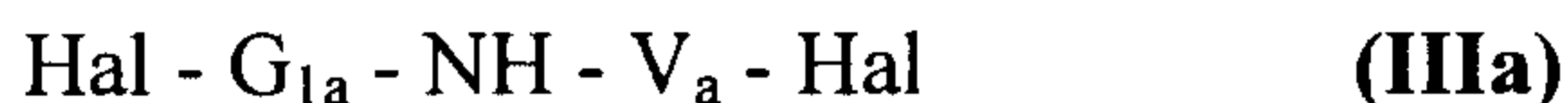


dans laquelle R_3 , G_{1c} , V , A , E , M et Y sont tels que définis précédemment,

$\Rightarrow$ soit un composé de formule (IIa) :

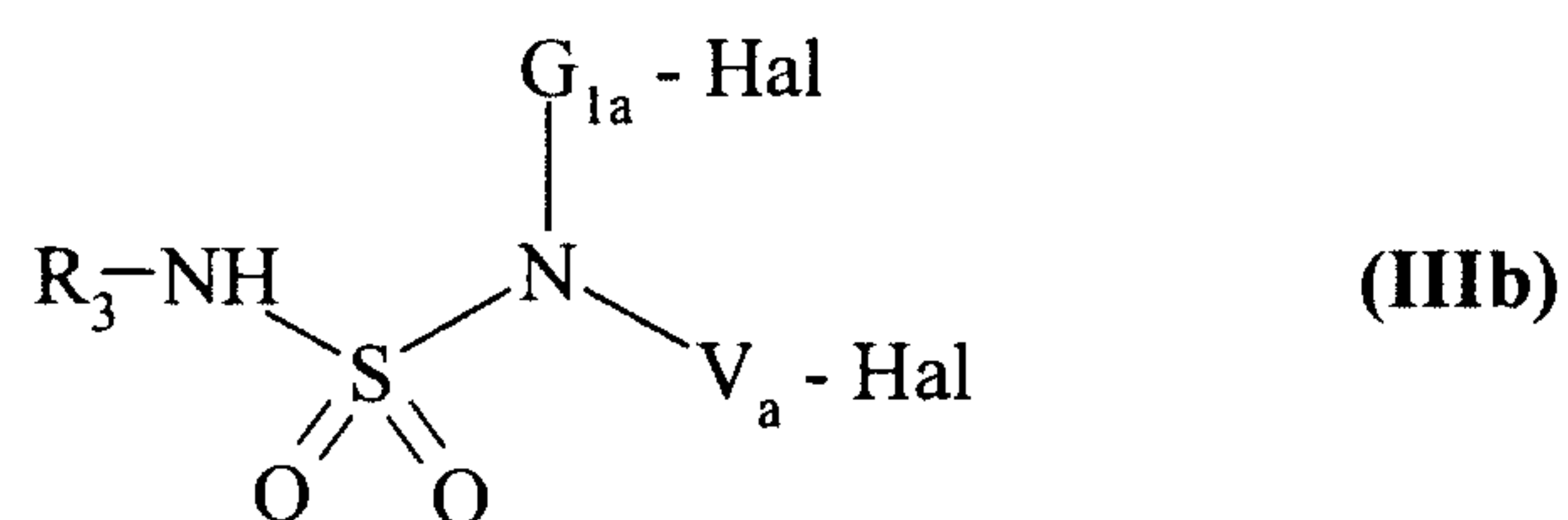


dans laquelle R_3 est tel que défini dans la formule (I), que l'on fait réagir avec un composé de formule (IIIa) :



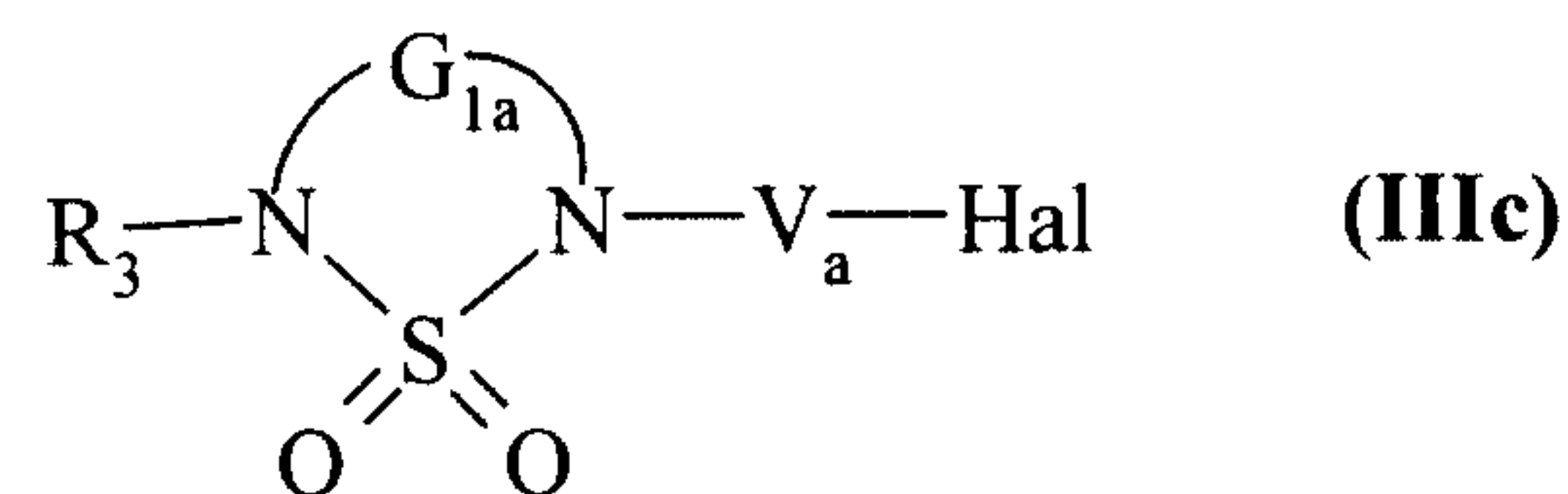
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et G_{1a} , V_a ont les mêmes significations que précédemment,

pour conduire aux composés de formule (IIIb) :

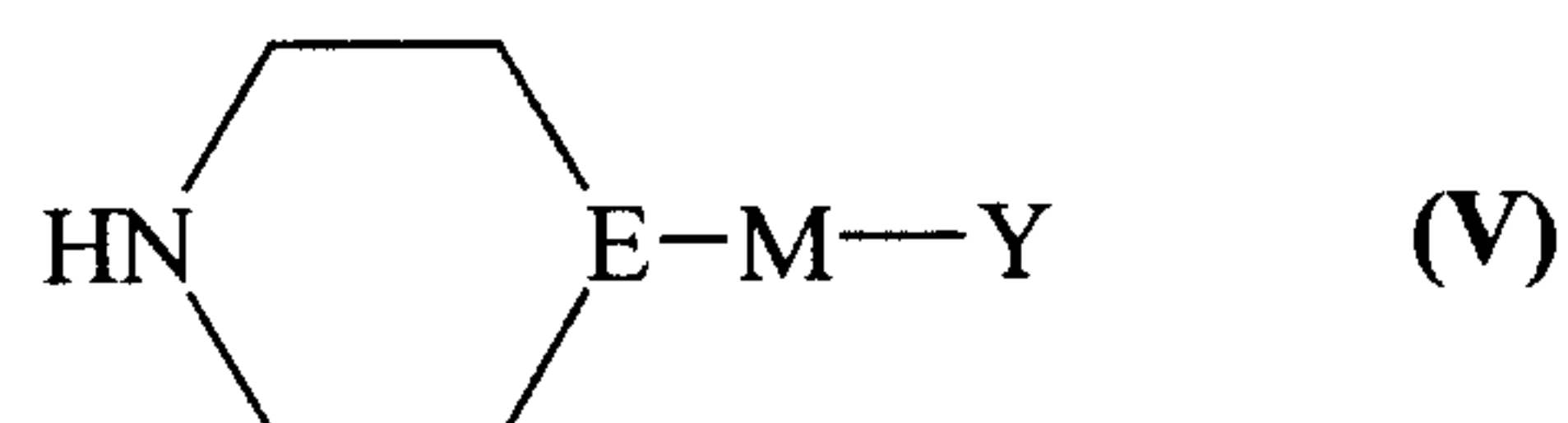


- 13 -

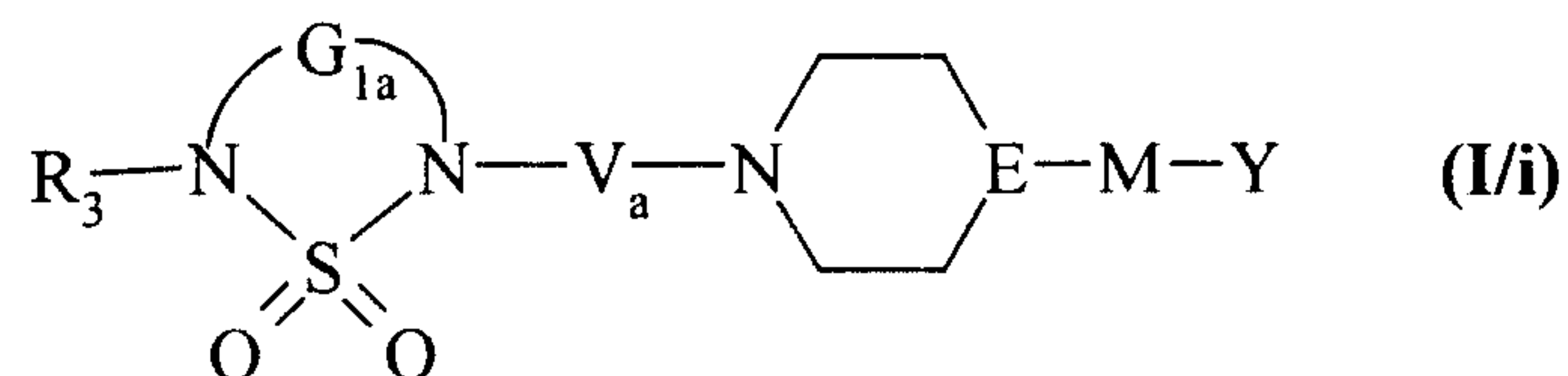
dans laquelle R_3 , G_{1a} , V_a et Hal sont tels que définis précédemment, composés de formule (IIIb) qui sont mis à réagir pour conduire aux composés de formule (IIIc) :



5 dans laquelle R_3 , G_{1a} , V_a et Hal sont tels que définis précédemment, composés de formule (IIIc) qui sont traités en condition basique avec un composé de formule (V) :

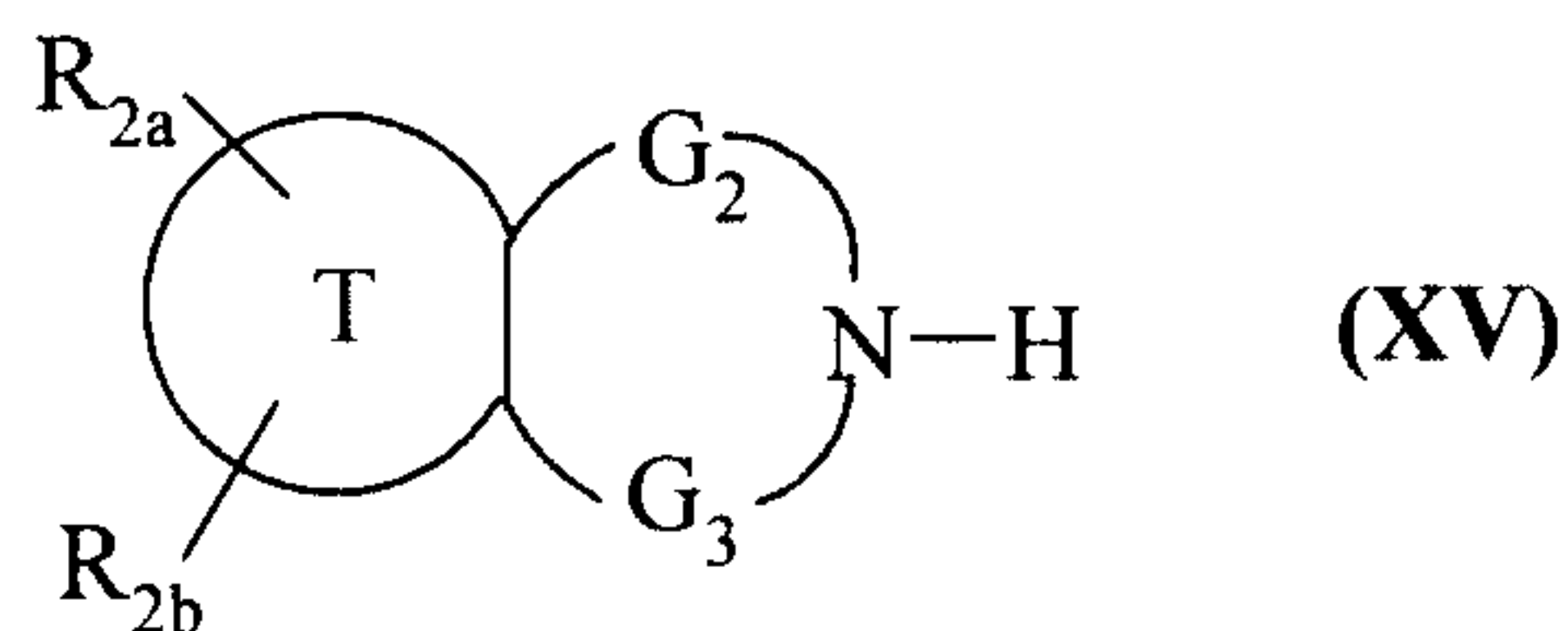


10 dans laquelle E, M et Y sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire aux composés de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_3 , G_{1a} , V_a , E, M et Y sont tels que définis précédemment,

$\Rightarrow$ soit un composé de formule (XV) :

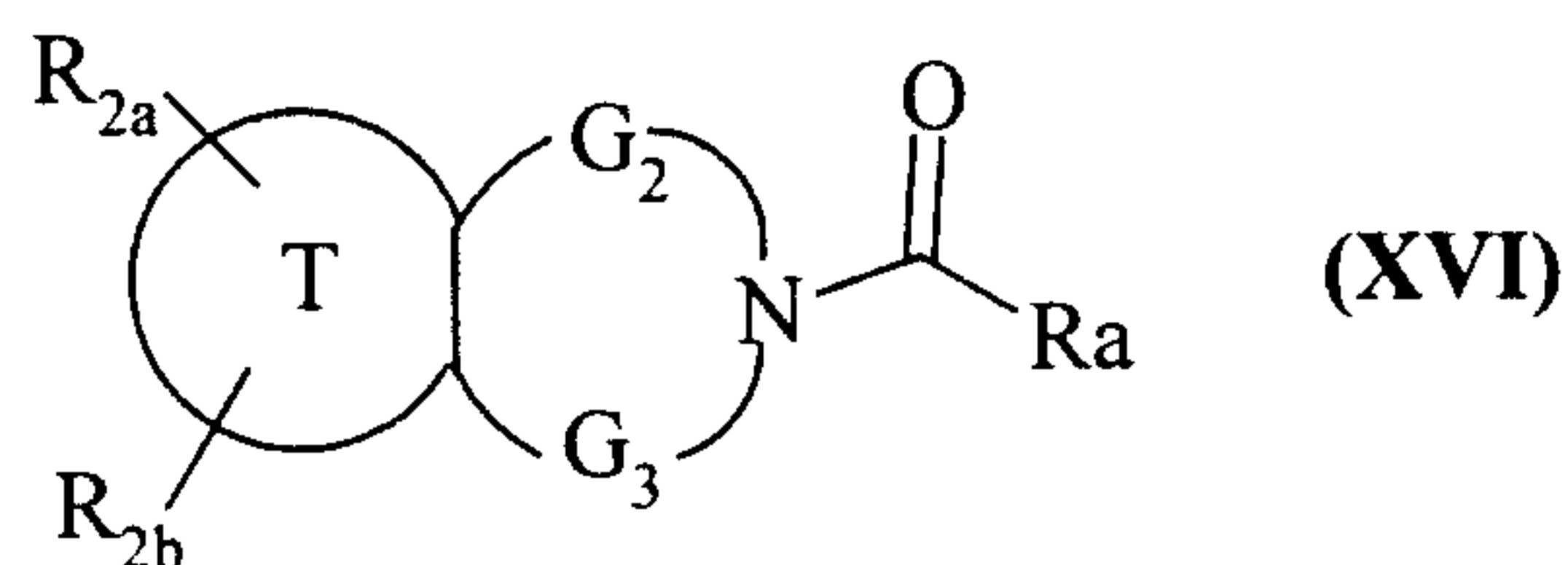


15

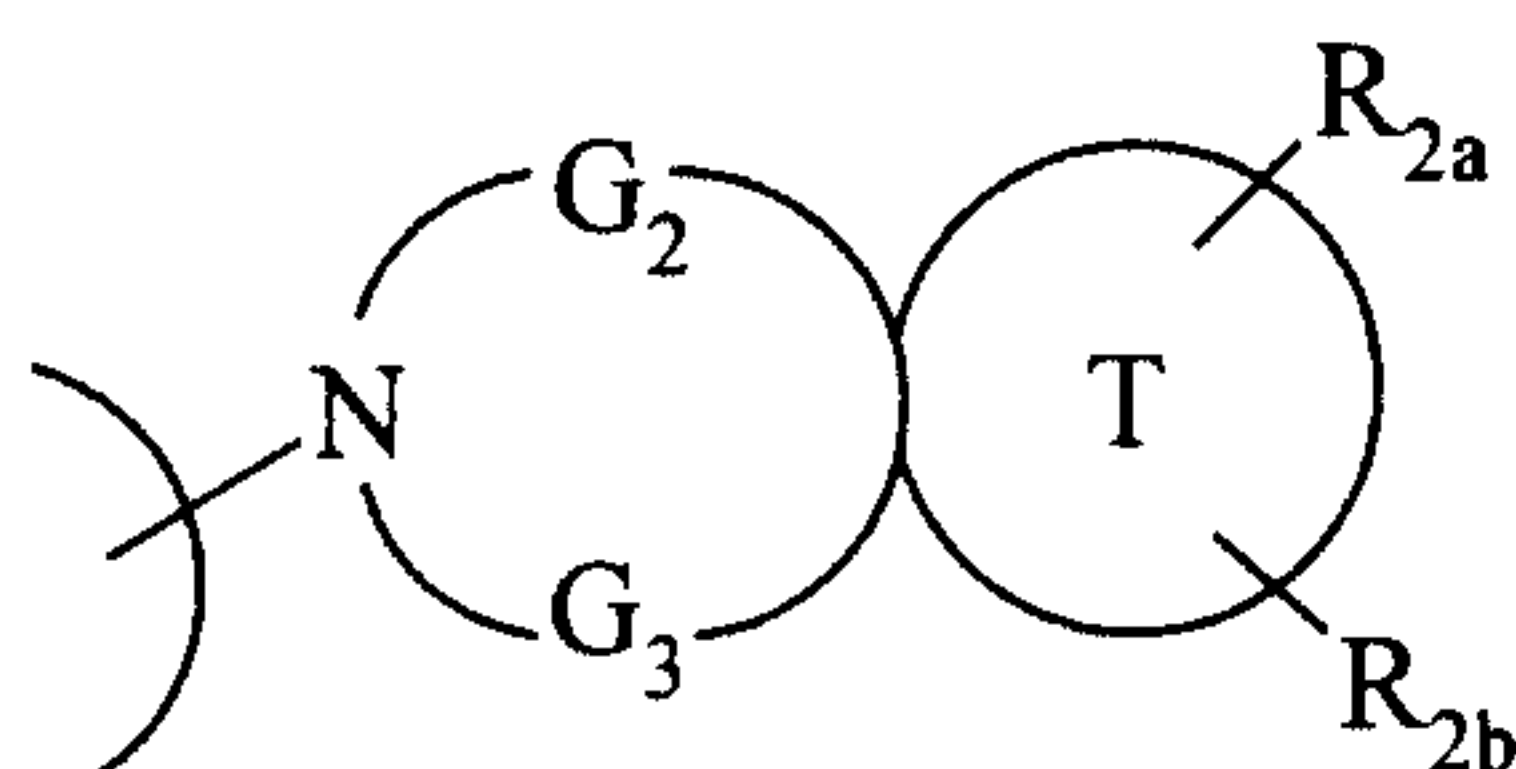
dans laquelle R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 et T ont les mêmes significations que dans la formule (I),

◆ composé de formule (XV) que l'on traite soit par du diphosgène ou du triphosgène, en présence d'une base, soit par du di(1*H*-imidazol-1-yl)méthanone, pour conduire aux composés de formule (XVI) :

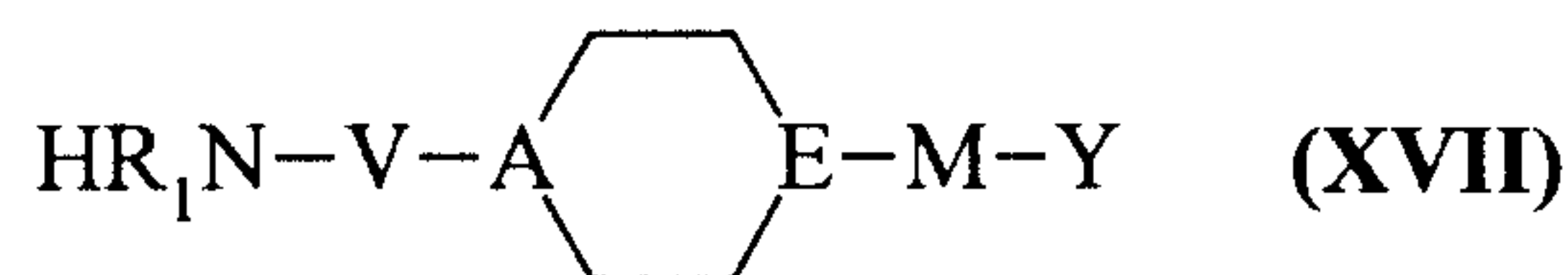
- 14 -



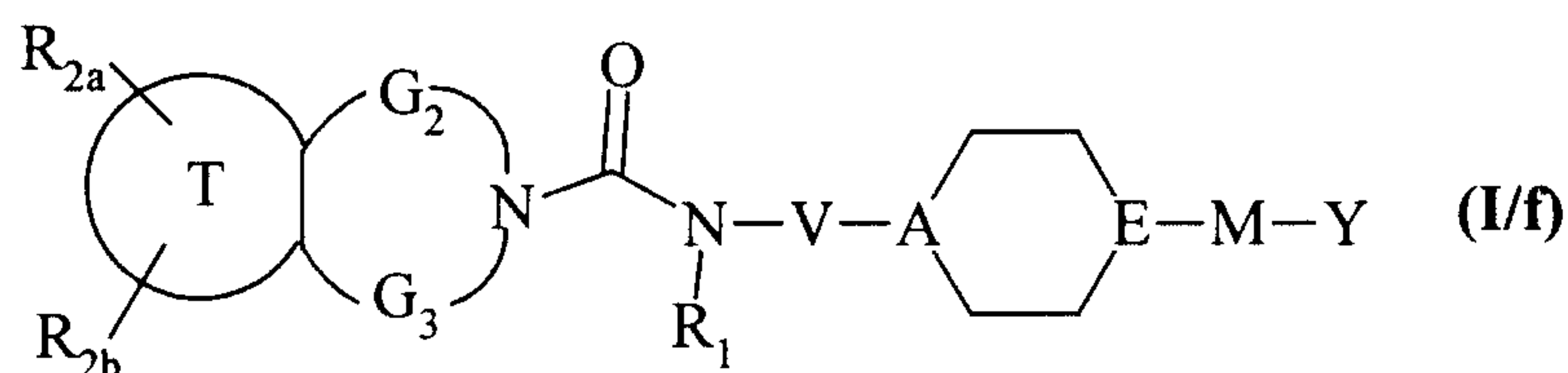
dans laquelle R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 et T sont tels que définis précédemment et R_a représente un atome de chlore, un groupement 1*H*-imidazol-1-yl ou un groupement de formule :



dans laquelle R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 et T sont tels que définis précédemment, composé de formule (XVI) qui est mis à réagir avec un composé de formule (XVII) :

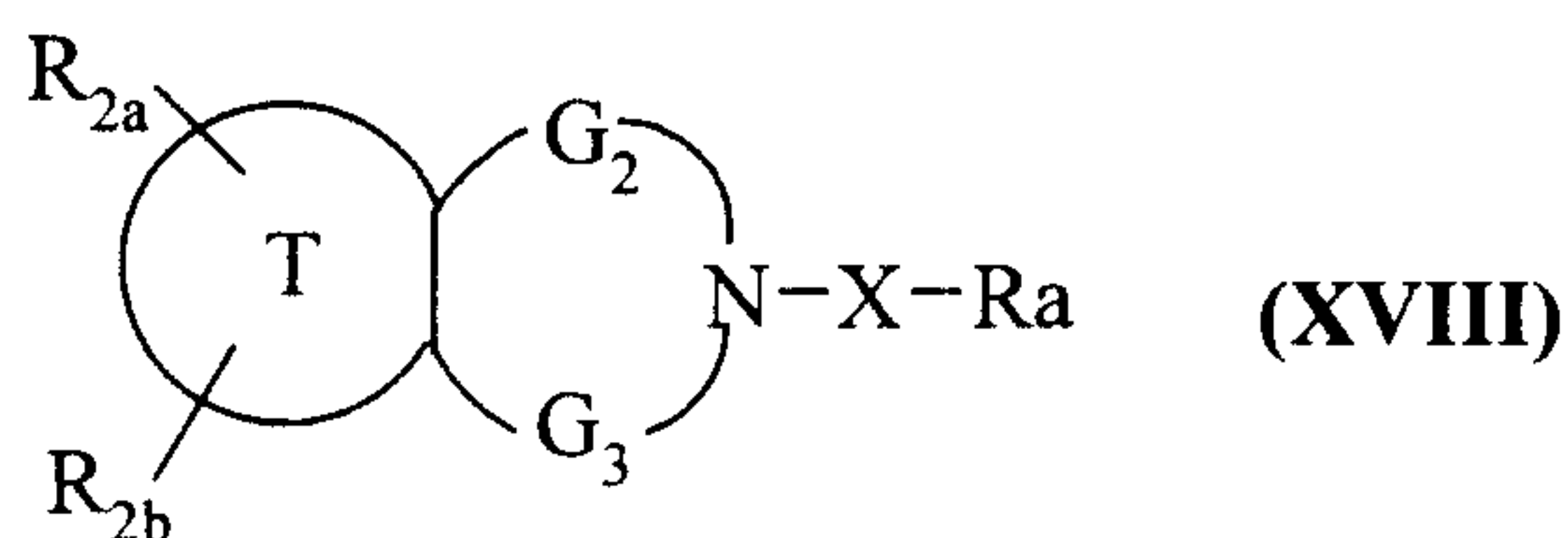


dans laquelle R_1 , V , A , E , M et Y sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire aux composés de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :

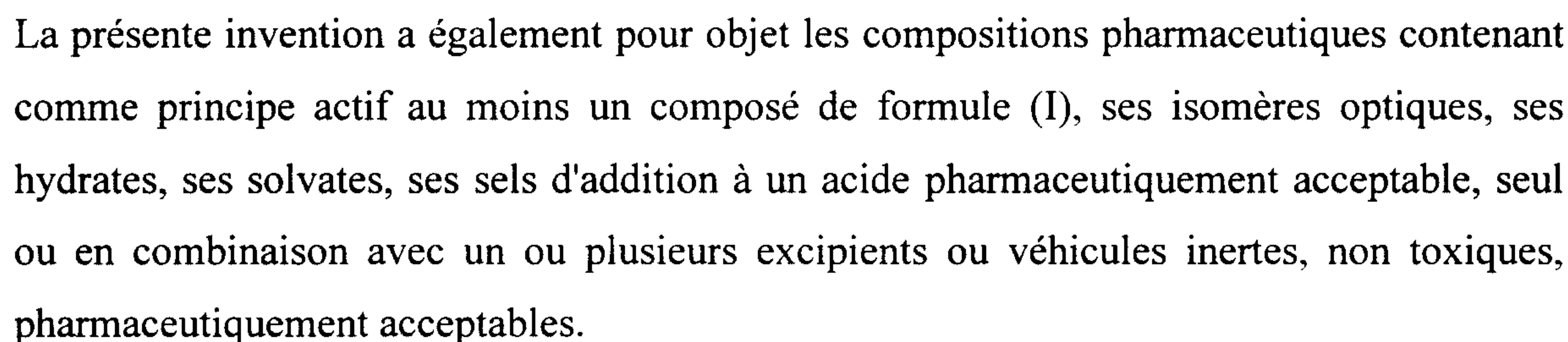


dans laquelle R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T , R_1 , V , A , E , M et Y sont tels que définis dans la formule (I),

♦ ou composé de formule (XV) que l'on traite en condition basique par du diphosgène, du triphosgène, par du SO_2Cl_2 , du $SOCl_2$, par du di(1*H*-imidazol-1-yl)méthanone, ou par du di(1*H*-imidazol-1-yl)sulfonyle, pour conduire aux composés de formule (XVIII) :



dans laquelle R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T et X ont les mêmes significations que dans la formule (I),



- 17 -

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
 5 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, etc...

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
 10 1 mg à 200 mg en une ou plusieurs prises par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon. 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.

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

Les points de fusion ont été déterminés soit à la platine chauffante de Kofler (K.), soit à la platine chauffante sous microscope (M.K.).

20 **PREPARATION 1 : 4-(p-fluorophénoxy)méthyl)pipéridine**

Stade 1 : N-t-butyloxycarbonyl-4-(p-fluorophénoxy)méthyl)pipéridine

Sur un mélange de 13,5 g de N-t-butyloxycarbonyl-4-hydroxyméthyl pipéridine, 7,45 g de p-fluorophénol, 17,4 g de triphénylphosphine et 140 ml de tétrahydrofurane sont versés, en 30 minutes, 10,5 ml d'azodicarboxylate de diéthyle. Après 12 heures d'agitation à
 25 température ambiante, le milieu réactionnel est concentré, repris à l'éther, lavé à l'eau puis à la soude 1N, puis lavé à l'eau. Après séchage, filtration et évaporation sous pression

- 18 -

réduite, une chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 90/10) permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion (K) : 94-98°C

Stade 2 : 4-(p-fluorophénoxy)méthyl)pipéridine

- 5 12,1 g du produit obtenu au stade 1 est traité à température ambiante par 300 ml d'une solution d'éther chlorhydrique pendant 48 heures permettant d'obtenir le produit titre sous forme de chlorhydrate. La base libre est obtenue par traitement du chlorhydrate par de la soude 1N suivi d'une extraction au dichlorométhane.

PREPARATION 2 : 4-[2-(p-fluorophénoxy)éthyl]pipéridine

- 10 Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 1 en utilisant au stade 1 le 2-(N-t-butyloxycarbonyl-4-pipéridinyl)éthanol comme substrat.

PREPARATION 3 : 4-(phénoxy)méthyl)pipéridine

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 1 en utilisant au stade 1 le phénol à la place du p-fluorophénol.

- 15 **PREPARATION 4 : 4-(p-méthylsulfonylphénoxy)méthyl)pipéridine**

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 1 en utilisant au stade 1 le p-méthylsulfonylphénol à la place du p-fluorophénol.

Point de fusion (chlorhydrate) : 230-234°C

PREPARATION 5 : 4-[2-(p-méthylsulfonylphénoxy)éthyl]pipéridine

- 20 Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 1 en utilisant au stade 1 le 2-(N-t-butyloxycarbonyl-4-pipéridinyl)éthanol et le p-méthylsulfonylphénol.

**PREPARATION 6 : 2-{4-[(4-méthylsulfonylphénoxy)méthyl]-1-pipéridinyl}
éthylamine**

- 19 -

Stade 1 : 1-*t*-butyloxycarbonyl-2-{4-[(4-méthylsulfonylphénoxy)méthyl]-1-pipéridinyl} éthylamine

Dans 50 ml de méthyl isobutylcétone sont additionnés 11,1 mmol du produit de la préparation 4, 11,1 mmol de 1-*t*-butyloxycarbonyl-2-bromo-éthylamine, 4,6 g de carbonate de sodium et une pointe de spatule d'iodure de potassium. Après 8 heures à reflux, puis 12 heures à température, un solide blanc est obtenu qui recristallise de l'acétonitrile permettant d'isoler le produit attendu.

Stade 2 : 2-{4-[(4-méthylsulfonylphénoxy)méthyl]-1-pipéridinyl} éthylamine

On procède comme dans le stade 2 de la préparation 1.

PREPARATION 7 : 1-[2-(benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinylamine

Stade 1 : *N*-*t*-butyloxycarbonyl-1-[2-(benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinylamine

Dans 10 ml de toluène sont ajoutés 10 mmol de 2-(benzofuran-3-yl)-1-bromoéthane, 9,62 mmol de *t*-butyl-4-pipéridinylcarbamate, 2,65 g de carbonate de potassium et 0,65 g de sulfate de tétrabutylammonium. Après 12 heures à reflux, le milieu est repris à l'eau. La phase organique est ensuite lavée à l'eau, séchée puis filtrée. Une évaporation sous pression réduite permet d'isoler le produit attendu.

Stade 2 : 1-[2-(benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinylamine

On procède comme dans le stade 2 de la préparation 1.

PREPARATION 8 : 1-[3-(benzofuran-3-yl)propyl]-4-pipéridinylamine

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 7 en utilisant comme substrat au stade 1 le 3-(benzofuran-3-yl)-1-bromo-propane.

PREPARATION 9 : *N*-{1-[2-(benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinyl}-*N*-(2,2-diméthoxyéthyl)amine

Dans 50 ml de dichlorométhane sont ajoutés 12,3 mmol du produit de la préparation 7 et 12,3 mmol d'une solution à 45 % de glyoxal 1,1-diméthyl acétal en solution dans le *t*-butylméthyléther. Après 15 minutes de réaction, 18,45 mmol de triacétoxyborohydrure de sodium, puis 0,69 ml d'acide acétique sont additionnés. Après 12 heures, le milieu réactionnel est coulé sur 100 ml de soude 1*N*. La phase organique est ensuite lavée à l'eau, séchée puis filtrée. Une évaporation sous pression réduite permet d'obtenir le produit attendu.

PREPARATION 10 : *N*-{1-[3-(benzofuran-3-yl)propyl]-4-pipéridinyl}-*N*-(2,2-diméthoxyéthyl)amine

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 9 en utilisant comme substrat le produit de la préparation 8 à la place de celui de la préparation 7.

PREPARATION 11 : *N*-{1-[2-(benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinyl}-*N*-(3,3-diéthoxypropyl)amine

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 9 en utilisant comme substrat le produit de la préparation 7 et le 3-amino-propionaldéhyde diéthyl acétal.

PREPARATION 12 : *N*-{1-[3-(benzofuran-3-yl)propyl]-4-pipéridinyl}-*N*-(3,3-diéthoxypropyl)amine

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 9 en utilisant comme substrat le produit de la préparation 8 et le 3-amino-propionaldéhyde diéthyl acétal.

PREPARATION 13 : 1-[2-(benzofuran-3-yl)éthyl]pipérazine

- 21 -

A 200 ml d'acétonitrile sont ajoutées 84 mmol de 2-(benzofuran-3-yl)-1-bromoéthane, 67 mmol de pipérazine et 56 mmol de carbonate de potassium. Après 4 heures à reflux, le milieu réactionnel est refroidi puis concentré. Le résidu est repris au dichlorométhane, lavé à l'eau, séché, filtré puis concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éthanol : 90/10) permet d'isoler le produit attendu.

PREPARATION 14 : 1-[3-(benzofuran-3-yl)propyl]pipérazine

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 13 en utilisant comme substrat le 3-(benzofuran-3-yl)-1-bromopropane.

PREPARATION 15 : 1-[2-(p-fluorophénoxy)éthyl]pipérazine

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 13 en utilisant comme substrat le 1-bromo-2-(p-fluorophénoxy)éthane.

PREPARATION 16 : 1-[3-(p-fluorophénoxy)propyl]pipérazine

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 13 en utilisant comme substrat le 1-bromo-3-(p-fluorophénoxy)propane.

PREPARATION 17 : 2-{4-[2-(p-fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthylamine

Stade 1 : {4-[2-(p-fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}acétonitrile

Dans 320 ml de méthylisobutylcétone sont ajoutés 92,4 mmol du produit de la préparation 2, 6,5 ml de bromoacétonitrile, et 39,2 g de carbonate de potassium. Après 12 heures à reflux, le milieu réactionnel est filtré, concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'eau et au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée, filtrée puis concentrée sous pression réduite permettant d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion (K) : 72°C

Stade 2 : 2-{4-[2-(p-fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthylamine

A une suspension de 81 mmol de LiAlH_4 dans 200 ml de tétrahydrofurane, maintenue à 0°C , est additionnée une solution du produit obtenu au stade 1 dissout dans 200 ml de tétrahydrofurane. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel
5 est hydrolysé par 2,75 ml d'eau, 2,2 ml de soude à 20 %, puis 10 ml d'eau. Après filtration et rinçage par du tétrahydrofurane, le filtrat est séché puis concentré sous pression réduite permettant d'isoler le produit attendu.

PREPARATION 18 : 2-[4-(p-fluorophénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthylamine

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 17 en utilisant comme substrat le
10 produit de la préparation 1.

PREPARATION 19 : 2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthylamine

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 17 en utilisant comme substrat le produit de la préparation 3.

PREPARATION 20 : 2-{4-[2-(phénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthylamine

15 Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 17 en utilisant comme substrat le 4-(2-phénoxyéthyl)-pipéridine.

PREPARATION 21 : {1-[3-(p-fluorophénoxy)propyl]-4-pipéridinyl}méthylamine

Le produit est obtenu selon le procédé décrit dans le stade 2 de la préparation 17 en utilisant comme substrat le {1-[3-(p-fluorophénoxy)propyl]-4-pipéridinyl}formamide et en
20 maintenant la réaction 3 heures à reflux puis 12 heures à température ambiante.

PREPARATION 22 : 1-[2-(p-fluorophénoxy)éthyl]4-pipéridinylamine

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 7 en utilisant comme substrat le

- 23 -

1-bromo-2-(*p*-fluorophénoxy)éthane.

PREPARATION 23 : 1-(2-chloroéthyl)-3-phényl-2-imidazolidinone

Stade 1 : 1,1-bis-(2-hydroxyéthyl)-3-phényl urée

5 A une solution de 0,168 mol d'isocyanate de phényle dans 40 ml de dichlorométhane est additionnée, à 10°C, 0,163 mol de diéthanolamine dissoute dans 160 ml de dichlorométhane. Après 1 heure de réaction à 10°C, puis 12 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite.

Stade 2 : 1,1-bis-(2-chloroéthyl)-3-phényl urée

10 A une solution de 0,173 mol du produit obtenu dans le stade 1 dans 100 ml de dichlorométhane sont additionnés, à 0°C, 26,44 ml de chlorure de thionyle. Après 4 heures de réaction à reflux, puis 12 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite.

Stade 3 : 1-(2-chloroéthyl)-3-phényl-2-imidazolidinone

15 0,167 mol du produit obtenu au stade 2 est chauffée 3 heures à 120°C puis 6 heures à 140°C. A la fin du dégagement gazeux, on refroidit. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane) permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion (K) : 92°C

PREPARATION 24 : 1-(2-chloroéthyl)-3-(*p*-méthoxyphényl)-2-imidazolidinone

20 Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 23 en utilisant au stade 1 l'isocyanate de *p*-méthoxyphényle.

Point de fusion (K) : 118°C

PREPARATION 25 : 1-(2-chloroéthyl)-3-(*p*-hydroxyéthyl)-2-imidazolidinone

- 24 -

Le produit est obtenu lors de la purification sur gel de silice de la préparation 24 et est isolé dans un rapport 1/2.

Point de fusion (K) : 171°C

PREPARATION 26 : 1-(2-chloroéthyl)-3-(*o*-chlorophényl)-2-imidazolidinone

- 5 Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 23 en utilisant au stade 1 l'isocyanate de *o*-chlorophényle.

PREPARATION 27 : 1-(2-chloroéthyl)-3-(*p*-fluorophényl)-2-imidazolidinone

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 23 en utilisant au stade 1 l'isocyanate de *p*-fluorophényle.

- 10 **Point de fusion (K) : 105°C**

PREPARATION 28 : 3-(*p*-benzyloxyphényl)-1-(2-chloroéthyl)-2-imidazolidinone

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 23 en utilisant au stade 1 l'isocyanate de *p*-benzyloxyphényle.

Point de fusion (M.K.) : 128-133°C

- 15 **PREPARATION 29 : 1-(2-chloroéthyl)-3-(*p*-nitrophényl)-2-imidazolidinone**

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 23 en utilisant au stade 1 l'isocyanate de *p*-nitrophényle.

Point de fusion (M.K.) : 134°C

PREPARATION 30 : 1-(2-chloroéthyl)-3-(*p*-chlorophényl)-2-imidazolidinone

- 20 Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 23 en utilisant au stade 1 l'isocyanate de *p*-chlorophényle.

Point de fusion (M.K.) : 112-114°C

PREPARATION 31 : 4-[2-(p-Chlorophénoxy)éthyl]pipéridine

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 1, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrats le 2-(N-*t*-butyloxycarbonyl-4-pipéridinyl)éthanol et le p-chlorophénol.

Point de fusion du chlorhydrate (K.) : 205°C

5 **PREPARATION 32 : 4-[(p-Méthylthiophénoxy)méthyl]pipéridine**

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 1, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat le p-méthylthiophénol.

Point de fusion du chlorhydrate (M.K.) : 206-210°C

PREPARATION 33 : 4-[2-(p-Méthylthiophénoxy)éthyl]pipéridine

10 Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 1, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrats celui de la préparation 2 et celui de la préparation 32.

Point de fusion du chlorhydrate (M.K.) : 146-150°C

PREPARATION 34 : 4-[2-(Phénoxy)éthyl]pipéridine

15 Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 1, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrats le 2-(N-*t*-butyloxycarbonyl-4-pipéridinyl)éthanol et le phénol.

Point de fusion du chlorhydrate (K.) : 155°C

PREPARATION 35 : 1-(2-Chloroéthyl)-3-(p-trifluorométhylphényle)-2-imidazolidinone

20 Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 23, des stades 1 à 3, en utilisant comme substrat au stade 1, l'isocyanate de p-trifluorométhylphényle.

Point de fusion (K.) : 70°C

- 26 -

PREPARATION 36 : 1-(2-Chloroéthyl)-3-(p-cyanophényl)-2-imidazolidinone

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 23, des stades 1 à 3, en utilisant comme substrat au stade 1 l'isocyanate de p-cyanophényle.

5 **Point de fusion (K.) : 149°C**

PREPARATION 37 : N-(2,2-Diméthoxyéthyl)-N-(2-{4-[2-(4-fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)amine

Le produit est obtenu sous forme d'une huile selon le procédé de la préparation 9 en utilisant comme substrat le produit de la préparation 17.

10 **PREPARATION 38 : 2-(2-Chloroéthyl)-5-phényl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide**

Stade 1 : Chlorure de phénylsulfamoyle

25,2 g d'acide chlorosulfonique sont ajoutés lentement à une solution de 60,6 g d'aniline dans 316 ml de chlorure de méthylène refroidie à -5°C. A la fin de l'addition, on laisse revenir à température ambiante et filtre le précipité obtenu. Après séchage, le précipité est
15 repris par 231 ml de toluène et 45,1 g de pentachlorure de phosphore sont progressivement additionnés. Le mélange est ensuite porté à reflux pendant 3 heures 30 et, après retour à température ambiante, on filtre le précipité formé. On concentre le filtrat pour obtenir le produit attendu.

Stade 2 : N,N-bis (2-chloroéthyl)-N'-phénylsulfamide

20 Dans une suspension de 38,6 g de chlorhydrate N,N-bis(2-chloroéthyl)amine dans 265 ml de xylène portée à 100°C sont additionnés 66 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus. Le milieu réactionnel est porté à 140°C pendant 12 heures et après refroidissement, filtré sur fritté. Le filtrat est concentré puis purifié par chromatographie flash (éluant CH₂Cl₂/AcOEt : 95/5) pour conduire au produit attendu.

- 27 -

Stade 3 : 2-(2-Chloroéthyl)-5-phényl-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide

Sur une suspension de 1,4 g de NaH dans 175 ml de DMF, on introduit, par un goutte à goutte lent, une solution de 12,6 g du produit obtenu au stade 2 précédent dans 25 ml de DMF, et laisse 12 heures sous agitation. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur de la glace pour entraîner la cristallisation du produit attendu.

Point de fusion (K.) : 45°C

PREPARATION 39 : 2-(2-Chloroéthyl)-5-(4-chlorophényl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 38, en utilisant comme substrat au stade 1 la p-chloroaniline.

Point de fusion (K.) : 90°C

PREPARATION 40 : 2-(2-Chloroéthyl)-5-(4-fluorophényl)-1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxide

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 38, en utilisant comme substrat au stade 1 la p-fluoroaniline.

Point de fusion (K.) : 65°C

PREPARATION 41 : 2-[4-(p-Méthylthiophénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthylamine

Le produit est obtenu selon le procédé de la préparation 17 en utilisant comme substrat la 4-(p-méthylthiophénoxyméthyl)pipéridine, ce produit étant obtenu selon le procédé de la préparation 1 en utilisant au stade 1 le p-(méthylthio)-phénol à la place du p-fluorophénol.

Point de fusion (K.) : 60-66°C

PREPARATION 42 : N-Méthyl-2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthanamine

5 g de di-tert-butyl dicarbonate sont introduits dans une solution de 5 g du produit de la

- 28 -

préparation 19 dans 40 ml de chlorure de méthylène et le mélange est agité pendant 24 heures. Après concentration sous vide, le milieu réactionnel est purifié par chromatographie flash (éluant : CH₂Cl₂/EtOH : 95/5). Le produit obtenu (5,5 g) est dissout dans 50 ml de THF et coulé sur une suspension de 1,7 g d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 70 ml de THF. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 7 heures puis après refroidissement, hydrolysé à 5°C successivement par 11,7 ml d'H₂O, 6,1 ml de soude à 20 % et encore 6,7 ml d'eau. Après filtration et concentration, on obtient le produit attendu.

PREPARATION 43 : 2-{4-[2-(1-Benzofuran-3-yl)éthyl]-1-pipérazinyl}éthanamine

Le produit est obtenu sous forme d'une huile selon le procédé de la préparation 17 en utilisant comme substrat au stade 1 le produit de la préparation 13.

PREPARATION 44 : 2-{4-[2-(4-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipérazinyl}éthanamine

Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore selon le procédé de la préparation 17 en utilisant comme substrat au stade 1 le produit de la préparation 15.

PREPARATION 45 : 5-Méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine

Stade 1 : 2-Méthoxy-4-méthyl 5-nitropyridine

22,3 g de 2-hydroxy-4-méthyl-5-nitropyridine et 170 ml de POCl₃ sont mélangés et chauffés à 100°C pendant 3 heures. Le milieu réactionnel refroidi est versé sur de la glace pour conduire à un précipité beige de 2-chloro-4-méthyl-5-nitropyridine.

Point de fusion (M.K.) : 38-39°C

Sur 5 g de ce précipité dissous dans 110 ml de méthanol sont additionnés, par portion, 10,95 g de méthylate de sodium. La réaction est exothermique et à la fin de l'addition, on porte 2 heures à reflux. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur un mélange de 200 g de glace et 100 ml d'eau. Le précipité obtenu correspond au produit attendu.

Point de fusion (M.K.) : 80-84°C

Stade 2 : 5-Méthoxy-1H-pyrrolo[2,3-c]pyridine

10,76 g de N,N-diméthylformamide diméthylacétal et 2,45 ml de pyrrolidine sont successivement ajoutés sur une solution de 5 g de produit obtenu au stade 1 dans 60 ml de diméthylformamide. Le mélange obtenu est d'abord porté à 100°C pendant 8 heures puis à 150°C pendant 1 heure. On concentre sous vide de 10^{-1} mbar et reprend le résidu par 150 ml de tétrahydrofurane. La solution obtenue est hydrogénée sous 10 bars pendant 4 heures, en présence de Pd/C à 10 %. Après filtration et concentration, le résidu est chromatographié sur silice (éluant CH₂Cl₂/EtOH : 95/5) pour conduire au produit attendu.

Point de fusion (M.K.) : 126-130°C

EXEMPLE 1 : **1-{1-[2-(Benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinyl}-3-phényl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one et son chlorhydrate**

Stade 1 : **1-{1-[2-(Benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinyl}-1-(2,2-diméthoxyéthyl)-3-phényl urée**

A un mélange de 6 mmol du composé de la préparation 9, 3,14 ml de diisopropyléthylamine dans 72 ml de dichlorométhane sont ajoutées 6 mmol d'isocyanate de phényle. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, dilution à l'eau, la phase organique est lavée à l'eau, séchée, filtrée puis concentrée sous pression réduite, permettant d'isoler le produit attendu.

Stade 2 : **1-{1-[2-(Benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinyl}-3-phényl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-one et son chlorhydrate**

67 mmol du composé obtenu au stade 1 sont mis en présence de 20,7 ml d'acide trifluoroacétique, 20 ml d'eau et 132 ml de dichlorométhane. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est neutralisé à la soude, puis la phase organique est lavée à l'eau, séchée, filtrée puis évaporée. Une chromatographie sur gel de silice permet d'isoler un produit dont le point de fusion instantané est de 154°C.

Le produit est transformé en son chlorhydrate après avoir été mis en solution dans le

- 30 -

dichlorométhane. Il est recristallisé dans l'éthanol.

Point de fusion (M.K.) : 220-225°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
5 % trouvé	68,15	6,28	9,86	8,36
% calculé	68,00	6,18	9,91	8,36

EXEMPLE 2 : 1-{1-[3-(Benzofuran-3-yl)propyl]-4-pipéridinyl}-3-phényl-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one et son chlorhydrate

Le produit est obtenu comme dans l'exemple 1 en utilisant comme substrat au stade 1 le composé de la préparation 10. Son chlorhydrate, préparé à partir d'une solution d'éthanol chlorhydrique, recristallise de l'isopropanol.

Point de fusion (M.K.) : 210-214°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
15 % trouvé	68,30	6,36	9,48	8,35
% calculé	68,56	6,44	9,59	8,09

EXEMPLE 3 : 1-{1-[3-(Benzofuran-3-yl)propyl]-4-pipéridinyl}-3-phényl-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

3,17 mmol du composé de l'exemple 2 sont hydrogénées dans l'acide acétique en présence de Pd/C à 10 %, à température ambiante et pression atmosphérique. A la fin de la réaction, le catalyseur est filtré, le filtrat est concentré, repris à l'acétate d'éthyle et à la soude, lavé à l'eau, séché et évaporé. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par de l'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 235-240°C

25 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	68,15	6,80	9,29	8,18
% calculé	68,25	6,87	9,55	8,06

- 31 -

EXEMPLE 4 : 1-{1-[2-(Benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinyl}-3-phényl-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 3 en utilisant comme substrat le composé de l'exemple 1.

5 **Point de fusion (M.K.) : 224-228°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	66,99	6,51	9,75	8,45
% calculé	67,67	6,63	9,86	8,32

10 **EXEMPLE 5 :** 1-(2-{4-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-phényl-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

7,72 mmol du produit de la préparation 2 et 7,72 mmol du produit de la préparation 23 sont dissous dans 70 ml de méthylisobutylcétone, puis 3,19 g de carbonate de potassium sont ajoutés. Après 12 heures de réaction au reflux, le milieu est filtré puis évaporé. Le résidu
15 est repris à l'acétate d'éthyle, puis lavé à l'acétate d'éthyle, séché, filtré et concentré. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/hydroxyde d'ammonium : 95/5/0,5) permet d'isoler le produit attendu qui est transformé en son chlorhydrate par une solution d'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 176-180°C

20 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	64,27	7,05	9,27	8,28
% calculé	64,35	6,97	9,38	7,91

25 **EXEMPLE 6 :** 1-(2-{4-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-(*p*-méthoxyphényl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant le produit de la préparation 24 à la place de celui de la préparation 23.

Point de fusion (M.K.) : 197-203°C

- 32 -

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	62,78	7,17	8,82	7,82
% calculé	62,82	6,97	8,79	7,42

5 **EXEMPLE 7 :** 1-(2-{4-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-(*p*-hydroxyphényl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant le produit de la préparation 25 à la place de celui de la préparation 23.

Point de fusion (M.K.) : 201-206°C

10 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	61,82	6,73	8,94	7,65
% calculé	62,13	6,73	9,06	7,64

15 **EXEMPLE 8 :** 1-(2-{4-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-(*o*-chlorophénoxy)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant le produit de la préparation 26 à la place de celui de la préparation 23. Le produit est transformé en chlorhydrate par l'action d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'acétonitrile.

Point de fusion (M.K.) : 183-187°C

20 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	59,70	6,23	8,74	14,89
% calculé	59,75	6,27	8,71	14,70

25 **EXEMPLE 9 :** 1-{2-[4-(Phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-3-(*p*-hydroxyphényl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrat les composés des préparations 3 et 25. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

- 33 -

Point de fusion (M.K.) : 260-263°C**Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	63,76	7,05	9,46	8,23
5 % calculé	63,95	7,00	9,73	8,23

EXEMPLE 10 : 1-{2-[4-(*p*-Fluorophénoxy)méthyl]-1-pipéridinyl}éthyl}-3-(*p*-méthoxyphényl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrat les composés des préparations 1 et 24. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 287-290°C**Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	62,28	6,93	9,02	7,81
15 % calculé	62,13	6,73	9,06	7,64

EXEMPLE 11 : 1-(2-{4-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-(*p*-fluorophényl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrat les composés des préparations 2 et 27. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 174-178°C**Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	61,62	6,61	8,91	7,92
25 % calculé	61,86	6,49	9,02	7,61

EXEMPLE 12 : 1-{2-[4-(*p*-Fluorophénoxy)méthyl]-1-pipéridinyl}éthyl}-3-(*p*-benzyloxyphényl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

- 34 -

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrat les composés des préparations 1 et 28. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 248-252°C

5 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	66,76	6,49	7,72,	6,75
% calculé	66,72	6,53	7,78	6,56

10 **EXEMPLE 13 :** 1-{2-[4-(*p*-Fluorophénoxy)méthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-3-(*p*-hydroxyphényl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrat les composés des préparations 1 et 25. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 228-232°C

15 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	61,38	6,43	9,40	8,01
% calculé	61,40	6,50	9,34	7,88

20 **EXEMPLE 14 :** 1-{2-[4-(*p*-Méthylsulfonylphénoxy)méthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-3-(*p*-hydroxyphényl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrat les composés des préparations 4 et 25. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 265-270°C

25 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	56,19	6,38	8,04	5,89
% calculé	56,52	6,32	8,24	6,29

- 35 -

EXEMPLE 15 : 1-(2-{4-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-(*p*-nitrophényl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrat les composés des préparations 2 et 29. Le produit obtenu est précipité sous forme de son chlorhydrate qui recristallise de l'acétonitrile.

Point de fusion (M.K.) : 202-270°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	58,55	6,12	11,34	7,19
% calculé	58,47	6,13	11,36	7,19

EXEMPLE 16 : 1-(2-{4-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-(*p*-chlorophényl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrat les composés des préparations 2 et 30. Le produit obtenu est précipité sous forme de chlorhydrate qui recristallise de l'acétonitrile.

Point de fusion (M.K.) : 180-184°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	59,97	6,23	8,68	14,95
% calculé	59,75	6,27	8,71	14,70

EXEMPLE 17 : 1-{2-[4-(*p*-Fluorophénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-3-(*p*-nitrophényl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrat les composés des préparations 1 et 29. Le produit obtenu est précipité sous forme de son chlorhydrate et recristallisé de l'acétonitrile.

Point de fusion (M.K.) : 205-209°C

- 36 -

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	57,83	5,89	11,60	6,87
% calculé	57,68	5,89	11,70	7,40

5 **EXEMPLE 18 :** 1-(2-{4-[2-(*p*-Méthylsulfonylphénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-(*p*-hydroxyphényl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrat les composés des préparations 5 et 25. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 120-125°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
% trouvé	57,77	6,77	7,81	6,86	5,69
15 % calculé	57,30	6,54	8,02	6,76	6,12

EXEMPLE 19 : 1-{1-[2-(Benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinyl}-3-phényl-tétrahydro-2-pyrimidinone et son chlorhydrate

Stade 1 : 1-{1-[2-(Benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinyl}-4-hydroxy-3-phényl-tétrahydro-2-pyrimidinone

20 Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 des stades 1 à 2 en utilisant comme substrat au stade 1 le composé de la préparation 11.

Stade 2 : 1-{1-[2-(Benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinyl}-3-phényl-tétrahydro-2-pyrimidinone et son chlorhydrate

14,4 mmol du composé obtenu au stade précédent est hydrogéné à température ambiante et pression atmosphérique dans l'acide acétique en présence de Pd/C à 10 %. Après concentration, le résidu est repris par du dichlorométhane et de la soude. La phase

- 37 -

organique est séchée, filtrée puis évaporée. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 255-259°C

Microanalyse élémentaire :

5		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
	% trouvé	68,01	6,92	9,70	8,29
	% calculé	68,25	6,87	9,55	8,06

EXEMPLE 20 : 1-{1-[3-(Benzofuran-3-yl)propyl]-4-pipéridinyl}-3-phényl-tétrahydro-2-pyrimidinone et son chlorhydrate

10 Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 19 en utilisant comme substrat au stade 1 le composé de la préparation 12 au lieu de celui de la préparation 11. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate.

Point de fusion (M.K.) : 256-260°C

Microanalyse élémentaire :

15		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
	% trouvé	68,43	7,18	9,12	7,75
	% calculé	68,78	7,10	9,26	7,81

EXEMPLE 21 : 1-(2-{4-[2-(p-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-phényl-1,3-diazépane-2-one et son chlorhydrate

20 **Stade 1 :** 1-(2-{4-[2-(p-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-phényl urée

11 mmol du produit de la préparation 17 en solution dans 10 ml de dichlorométhane sont versées sur 15 mmol d'isocyanate de phényle en solution dans 6 ml de dichlorométhane. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/hydroxyde d'ammonium : 95/5/0,5) permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion (K) : 140°C

- 38 -

Stade 2 : 1-(2-{4-[2-(p-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-phényl-1,3-diazépane-2-one et son chlorhydrate

A une solution de 9,7 mmol du produit obtenu au stade 1 dans 40 ml de diméthylformamide sont ajoutés, par portions, 3 équivalents d'hydrure de sodium à 60 %.

5 On laisse en contact jusqu'à absence de dégagement gazeux, 2 équivalents de 1,4-dibromobutane sont additionnés et le milieu est porté 4 heures à 80°C puis 12 heures à température ambiante. Après évaporation, le résidu est repris à l'eau et au dichlorométhane. La phase organique est lavée à la soude puis à l'eau, séchée, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/
10 méthanol/hydroxyde d'ammonium : 95/5/0,5) permet d'isoler le produit attendu qui est transformé en chlorhydrate qui cristallise de l'acétonitrile.

Point de fusion (M.K.) : 170-175°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
15 % trouvé	65,22	7,37	8,74	8,07
% calculé	65,60	7,41	8,83	7,45

EXEMPLE 22 : 1-({1-[3-(p-Fluorophénoxy)propyl]-4-pipéridinyl}méthyl)-3-phényl-1,3-diazépane-2-one et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 21 en utilisant comme substrat au stade
20 1 le composé de la préparation 21 au lieu de celui de la préparation 17. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate qui cristallise de l'acétonitrile.

Point de fusion (M.K.) : 170-173°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
25 % trouvé	65,69	7,42	9,01	7,45
% calculé	65,60	7,41	8,83	7,45

EXEMPLE 23 : 1-{1-[2-(Benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinyl}-3-phényl-1,3-diazépane-2-one et son chlorhydrate

- 39 -

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 21 en utilisant comme substrat au stade 1 le composé de la préparation 7 au lieu de celui de la préparation 17. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 232-237°C

5 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	69,34	7,23	9,18	8,07
% calculé	68,78	7,10	9,26	7,81

10 **EXEMPLE 24 :** **N-{1-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-4-pipéridinyl}indoline-
carboxamide et son chlorhydrate**

Stade 1 : Chlorure d'indolin-1-yl carbonyle

22,5 mmol de diphosgène en solution dans 90 ml de dichlorométhane sont refroidies à 0°C, puis 45 mmol d'indoline sont ajoutées, puis 67,5 mmol de triéthylamine, tout en maintenant la température à 0°C. Après 12 heures à température ambiante, le milieu est
15 filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite.

**Stade 2 : N-{1-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-4-pipéridinyl}indoline-
carboxamide et son chlorhydrate**

A une solution de 12 mmol du produit de la préparation 22, 36 mmol de diisopropyléthylamine dans 210 ml de dichlorométhane sont additionnées, par portions,
20 12 mmol du produit obtenu au stade 1. Après 48 heures à température ambiante, le milieu est dilué à l'eau, décanté, lavé à l'eau, séché, filtré et évaporé. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éthanol : 95/5) permet d'isoler le produit attendu qui est transformé en chlorhydrate dans l'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion : 228-235°C

25 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	61,70	6,36	9,69	9,62
% calculé	61,85	6,43	9,84	9,96

EXEMPLE 25 : N-{1-[3-(Benzofuran-3-yl)propyl]-4-pipéridinyl}-1-indoline-carboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 8 au lieu de celui de la préparation 22. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate.

Point de fusion (M.K.) : 253-257°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	68,48	6,78	9,56	8,08
% calculé	68,25	6,87	9,55	8,06

EXEMPLE 26 : N-{1-[2-(Benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinyl}-1-indoline-carboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 7 au lieu de celui de la préparation 22. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 261-265°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	67,71	6,67	9,81	8,77
% calculé	67,67	6,63	9,86	8,32

EXEMPLE 27 : N-{1-[3-(Benzofuran-3-yl)propyl]-4-pipéridinyl}-1,2,3,4-tétrahydro-1-quinolinecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24 en utilisant comme substrat au stade 1 la 1,2,3,4-tétrahydroquinoline et au stade 2 le produit de la préparation 8 au lieu de celui de la préparation 22. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate qui est recristallisé de l'éthanol.

- 41 -

Point de fusion (M.K.) : 227-231°C**Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	69,13	7,13	9,26	7,79
5 % calculé	68,78	7,10	9,26	7,81

EXEMPLE 28 : N-{1-[2-(Benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinyl}-1,2,3,4-tétrahydro-1-quinolinecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 27 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 7 au lieu de celui de la préparation 8. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate qui recristallise de l'éthanol.

Point de fusion (M.K.) : 215-219°C**Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	68,27	6,85	9,44	8,26
15 % calculé	68,25	6,87	9,05	8,06

EXEMPLE 29 : 4-[2-(Benzofuran-3-yl)éthyl]-1-pipérazinyl)-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)méthanone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 13 au lieu de celui de la préparation 22. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 284-287°C**Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	67,27	6,51	10,21	8,43
25 % calculé	67,06	6,36	10,20	8,61

EXEMPLE 30 : {4-[3-(Benzofuran-3-yl)propyl]-1-pipérazinyl)-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)méthanone et son chlorhydrate

- 42 -

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 14 au lieu de celui de la préparation 22. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate et recristallise de l'acétonitrile.

Point de fusion (M.K.) : 215-219°C

5 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	67,69	6,62	9,89	7,69
% calculé	67,67	6,63	9,86	8,32

10 **EXEMPLE 31 :** {1-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-4-pipérazinyl}-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)méthanone et son dichlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 15 au lieu de celui de la préparation 22. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate et recristallise de l'acétonitrile.

Point de fusion (M.K.) : 233-236°C

15 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	62,48	6,26	10,30	8,85
% calculé	62,14	6,21	10,35	8,73

20 **EXEMPLE 32 :** {1-[3-(*p*-Fluorophénoxy)propyl]-4-pipérazinyl}-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)méthanone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 16 au lieu de celui de la préparation 22. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate qui recristallise de l'acétonitrile.

Point de fusion (M.K.) : 250-254°C

25 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	62,90	6,47	10,00	8,56
% calculé	62,93	6,48	10,01	8,44

- 43 -

EXEMPLE 33 : *N*-(2-{4-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 17 au lieu de celui de la préparation 22. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate.

Point de fusion (M.K.) : 92-95°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	64,16	7,36	9,18	8,15
% calculé	64,35	6,97	9,38	7,91

EXEMPLE 34 : *N*-(2-[4-(*p*-Fluorophénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl)-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 18 au lieu de celui de la préparation 22. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate qui recristallise de l'acétonitrile.

Point de fusion (M.K.) : 143-145°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	63,30	6,89	9,63	8,37
% calculé	63,66	6,74	9,68	8,17

EXEMPLE 35 : *N*-(2-[4-(Phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl)-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 19 au lieu de celui de la préparation 22. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate qui recristallise de l'acétonitrile.

Point de fusion (M.K.) : 205-210°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	65,93	7,29	9,97	8,87
% calculé	66,41	7,27	10,10	8,52

5 **EXEMPLE 36 :** *N*-{2-[4-(*p*-Méthylsulfonylphénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 6 au lieu de celui de la préparation 22. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate qui recristallise de l'acétonitrile.

10 **Point de fusion (M.K.) :** 199-203°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
% trouvé	58,54	6,64	8,56	7,25	6,32
% calculé	58,35	6,53	8,51	7,18	6,49

15 **EXEMPLE 37 :** *N*-(2-{4-[(2-(Phénoxy)éthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indoline-carboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 20 au lieu de celui de la préparation 22. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate dans l'éthanol chlorhydrique.

20 **Point de fusion (M.K.) :** 83-87°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	67,69	7,96	9,82	8,03
% calculé	67,04	7,50	9,77	8,25

25 **EXEMPLE 38 :** *N*-{1-[2-(Benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinyl}-1-indole-carboxamide et son chlorhydrate

- 45 -

Stade 1 : (Imidazol-1-yl-indol-1-yl)méthanone

A une solution de 85,4 mmol d'indole dans 305 ml d'acétonitrile sont ajoutés successivement 90 mmol de carbonyldiimidazole et 0,24 g de 4-diméthylaminopyridine. Après 8 heures à reflux, le milieu est concentré. Le résidu est repris par un minimum
5 d'éther. Après filtration, on obtient le produit attendu.

Stade 2 : N-{1-[2-(Benzofuran-3-yl)éthyl]-4-pipéridinyl}-1-indole-carboxamide et son chlorhydrate

Une solution du produit obtenu au stade 1, de produit de la préparation 7 dans 25 ml d'acétonitrile, est portée à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, le précipité
10 formé est filtré. Le filtrat est concentré, repris par de l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau. La phase organique est séchée, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éthanol : 95/5) permet d'isoler le produit attendu qui est transformé en chlorhydrate par une solution d'éthanol chlorhydrique.

15 **Point de fusion (M.K.) : 275-280°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	67,96	6,14	9,82	8,34
% calculé	68,00	6,18	9,91	8,36

EXEMPLE 39 : N-{2-[4-(p-Fluorophénoxy)méthyl]-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indolecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 38 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 18 au lieu de celui de la préparation 7. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

25 **Point de fusion (M.K.) : 206-210°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	63,82	6,39	9,50	8,57
% calculé	63,96	6,30	9,73	8,21

- 46 -

EXEMPLE 40 : *N*-(2-{4-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-1-indolecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 38 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 17 au lieu de celui de la préparation 7. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éthanol chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 214-218°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	64,60	6,55	9,38	7,99
10 % calculé	64,64	6,55	9,42	7,95

EXEMPLE 41 : *N*-(2-[4-(Phénoxyéthyl)-1-pipéridinyl]éthyl)-1-indolecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 38 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 19 au lieu de celui de la préparation 7. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate.

Point de fusion (M.K.) : 171-174°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	66,41	6,88	10,01	8,85
20 % calculé	66,74	6,82	10,15	8,56

EXEMPLE 42 : *N*-(2-[4-(Phénoxyéthyl)-1-pipéridinyl]éthyl)-5,6-diméthoxy-1-indolecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 38 en utilisant au stade 1 la 5,6-diméthoxyindole au lieu de l'indole, et au stade 2 le produit de la préparation 19 au lieu de celui de la préparation 7. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate qui cristallise de l'acétonitrile.

Point de fusion (M.K.) : 204-208°C

EXEMPLE 43 : *N*-(2-{4-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-5-hydroxy-1-indolecarboxamide et son chlorhydrate

Stade 1 : *(5-benzyloxyindole-1-yl-imidazol-1-yl)-méthanone*

5 Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 38, stade 1, en utilisant le 5-benzyloxyindole à la place de l'indole.

Stade 2 : *N*-(2-{4-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-5-benzyloxy-1-indolecarboxamide

10 Le produit est obtenu selon le procédé du stade 2 de l'exemple 38 en utilisant le produit de la préparation 17.

Stade 3 : *N*-(2-{4-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-5-hydroxy-1-indolecarboxamide et son chlorhydrate

15 3,87 mmol du produit obtenu au stade 2 dans 150 ml de méthanol sont hydrogénées en présence de 0,4 g de Pd/C à 10 %. Après 4 heures à température ambiante et pression atmosphérique, le milieu est concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éthanol : 95/5) permet d'isoler le produit attendu. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique, lequel cristallise de l'acétonitrile.

Point de fusion (M.K.) : 237-241°C

20 **EXEMPLE 44 :** *N*-(2-{4-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-5-hydroxy-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 43 en utilisant comme substrat au stade 1 la (5-benzyloxyindolin-1-yl)-imidazol-1-yl-méthanone. Le produit obtenu est transformé

- 48 -

en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 193-196°C

EXEMPLE 45 : *N*-{2-[4-(Phénoxy méthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-5-fluoro-1-indolecarboxamide et son chlorhydrate

5 **Stade 1 :** *bis*-(5-Fluoroindole-1-yl)méthanone

A une solution de 74 mmol de 5-fluoroindole dans 300 ml d'acétonitrile sont additionnées 78,4 mmol de carbonyldiimidazole et 0,2 g de 4-diméthylaminopyridine. Après 8 heures à reflux, puis concentration, le résidu est repris dans un minimum d'éther. On filtre le produit qui a concrétisé et qui correspond au produit attendu.

10 **Stade 2 :** *N*-{2-[4-(Phénoxy méthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-5-fluoro-1-indole-carboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 38 en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 1 et le composé de la préparation 19 au lieu de celui de la préparation 17. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par action d'éther chlorhydrique et il cristallise de l'acétonitrile.

Point de fusion (M.K.) : 228-234°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	64,04	6,32	9,71	7,88
20 % calculé	63,96	6,30	9,73	8,21

EXEMPLE 46 : *N*-(2-{4-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-5-fluoro-1-indolecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 45 en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 17 au lieu de celui de la préparation 19. Le produit obtenu est transformé en son chlorhydrate par action de l'éther chlorhydrique et il cristallise de

- 49 -

l'isopropanol.

Point de fusion (M.K.) : 205-209°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
5 % trouvé	62,12	6,17	8,93	7,39
% calculé	62,13	6,08	9,06	7,64

EXEMPLE 47 : *N*-{2-[4-(*p*-Fluorophénoxy)méthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indolinesulfonamide et son chlorhydrate

Stade 1 : *3-(2,3-Dihydroindol-1-ylsulfonyl)-1,3-oxazolidin-2-one*

10 A une solution de 8,72 ml d'isocyanate de chlorosulfonyle dans 40 ml de dichlorométhane sont ajoutés 7,1 ml de 2-bromoéthanol dans 50 ml de dichlorométhane. Cette solution est alors additionnée à 0°C à une solution de 11,23 ml d'indoline et 15,46 ml de triéthylamine dans 200 ml de dichlorométhane. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, de
15 chlorhydrique 10N est ajouté. La phase organique est alors lavée à l'acide chlorhydrique puis à l'eau, séchée, filtrée et concentrée permettant d'obtenir le produit attendu.

Stade 2 : *N-(2-Hydroxyéthyl)-1-indolinesulfonamide*

Le produit du stade 1 est dissous dans une solution de 3,2 g de soude dans 80 ml d'éthanol. Après 48 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est filtré. Le filtrat est
20 concentré sous pression réduite, repris par du dichlorométhane, lavé à l'eau. La phase organique après séchage et filtration est concentrée sous pression réduite permettant d'obtenir le produit attendu.

Stade 3 : *N-(2-Bromoéthyl)-1-indolinesulfonamide*

3,5 g du produit obtenu précédemment sont portés 12 heures au reflux en présence d'un
25 mélange de 4,54 g de triphénylphosphine, 5,72 g de tétrabromure de carbone et 73,5 ml d'éther éthylique. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite et une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : 95/5) permet d'isoler

le produit attendu.

Stade 4 : *N*-{2-[4-(*p*-Fluorophénoxy)méthyl]-1-pipéridinyl}éthyl}-1-indolinesulfonamide et son chlorhydrate

Une solution contenant 1,5 g du produit obtenu précédemment, 1,2 g du produit de la
préparation 1, 1,5 g de carbonate de sodium et 20 ml d'acétone, est portée à reflux pendant
12 heures, puis concentrée. Le résidu est repris au dichlorométhane, lavé à l'eau, puis la
phase organique est séchée, filtrée et évaporée. Une chromatographie sur gel de silice
(dichlorométhane/éthanol : 98/2) permet d'isoler le produit attendu qui est transformé en
son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 151-155°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
% trouvé	56,12	6,22	8,72	7,77	6,67
% calculé	56,22	6,22	8,94	7,54	6,82

EXEMPLE 48 : *N*-(2-{4-[2-(*p*-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-1-indolinesulfonamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 47 en utilisant comme substrat au stade
4 le composé de la préparation 2 au lieu de celui de la préparation 1. Le produit obtenu est
transformé en son chlorhydrate.

Point de fusion (M.K.) : 137-141°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
% trouvé	56,43	6,54	8,44	7,22	6,28
% calculé	57,07	6,46	8,68	7,32	6,62

EXEMPLE 49 : 1-(4-Fluorophényl)-3-{2-[4-(phénoxy)méthyl]-1-pipéridinyl}éthyl}-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les
composés des préparations 3 et 27. Le produit est transformé en son chlorhydrate par

- 51 -

action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 239-243°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
5 % trouvé	63,75	6,79	9,57	8,37
% calculé	63,65	6,74	9,69	8,17

EXEMPLE 50 : 1-(2-{4-[2-(4-Chlorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-(4-fluorophényl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les composés des préparations 31 et 27. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 189-193°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
15 % trouvé	59,31	6,12	8,61	14,74
% calculé	59,75	6,27	8,71	14,70

EXEMPLE 51 : 1-(4-Fluorophényl)-3-[2-(4-{[4-(méthylthio)phénoxy]méthyl}-1-pipéridinyl)éthyl]-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les composés des préparations 32 et 27. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 240-245°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
25 % trouvé	60,07	6,64	8,62	7,71	6,72
% calculé	60,05	6,51	8,75	7,39	6,68

- 52 -

EXEMPLE 52 : 1-(4-Fluorophényl)-3-[2-(4-{2-[4-(méthylthio)phénoxy]éthyl}-1-pipéridinyl)éthyl]-2-imidazolidinone
et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les
composés des préparations 33 et 27. Le produit est transformé en son chlorhydrate par
action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 218-223°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
10 % trouvé	61,28	6,88	8,62	7,31	6,06
% calculé	60,77	6,73	8,51	7,18	6,49

EXEMPLE 53 : 1-(4-Chlorophényl)-3-{2-[4-(phénoxyéthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les
composés des préparations 3 et 30. Le produit est transformé en son chlorhydrate par
action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 277-282°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
20 % trouvé	61,67	6,34	9,33	15,94
% calculé	61,33	6,49	9,33	15,74

EXEMPLE 54 : 1-(4-Chlorophényl)-3-{2-[4-(2-phénoxyéthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les
composés des préparations 34 et 30. Le produit est transformé en son chlorhydrate par
action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 215-219°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	62,07	6,73	8,98	15,47
% calculé	62,07	6,68	9,05	15,27

5 **EXEMPLE 55 :** 1-(2-{4-[2-(4-Chlorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-(4-chlorophényl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les composés des préparations 31 et 30. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

10 **Point de fusion (M.K.) :** 200-205°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	57,97	5,94	8,45	21,52
% calculé	57,78	6,06	8,42	21,32

15 **EXEMPLE 56 :** 1-(4-Chlorophényl)-3-(2-{4-[(4-fluorophénoxy)méthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les composés des préparations 1 et 30. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

20 **Point de fusion (M.K.) :** 218-222°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	58,91	5,97	8,82	15,37
% calculé	58,97	6,03	8,97	15,14

25 **EXEMPLE 57 :** 1-(4-Chlorophényl)-3-[2-(4-{[4-(méthylthio)phénoxy]méthyl}-1-pipéridinyl)éthyl]-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

- 54 -

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les composés des préparations 32 et 30. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 288-292°C

5 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
% trouvé	58,26	6,40	8,41	14,38	6,69
% calculé	58,06	6,29	8,46	14,28	6,46

10 **EXEMPLE 58 :** 1-(4-Nitrophényl)-3-{2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}
-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les composés des préparations 3 et 29. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 216-220°C

15 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	59,51	6,36	11,98	7,82
% calculé	59,93	6,34	12,15	7,69

20 **EXEMPLE 59 :** 1-[2-(4-{[4-(Méthylthio)phénoxy]méthyl}-1-
pipéridinyl)éthyl]-3-(4-nitrophényl)-2-imidazolidinone
et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les composés des préparations 32 et 29. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

25 **Point de fusion (M.K.) : 243-247°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
% trouvé	56,57	6,09	10,83	6,91	5,99
% calculé	56,85	6,16	11,05	6,99	6,32

EXEMPLE 60 : 1-(2-{4-[2-(4-Chlorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-(4-nitrophényl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les composés des préparations 31 et 29. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 196-201°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	57,02	5,88	10,91	14,26
% calculé	56,59	5,94	11,00	13,92

EXEMPLE 61 : 1-(4-Hydroxyphényl)-3-[2-(4-{[4-(méthylthio)phénoxy]méthyl}-1-pipéridinyl)éthyl]-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les composés des préparations 32 et 25. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 273-277°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
% trouvé	60,07	6,72	8,78	7,09	6,34
% calculé	60,30	6,75	8,79	7,42	6,71

EXEMPLE 62 : 1-{2-[4-(Phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-3-[4-(trifluorométhyl)phényl]-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les composés des préparations 3 et 35. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 224-228°C

- 56 -

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	59,70	6,12	8,66	7,46
% calculé	59,56	6,04	8,68	7,33

5 **EXEMPLE 63 :** 4-(2-Oxo-3-{2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-imidazolidinyl)benzonitrile et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les composés des préparations 3 et 36. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

10 **Point de fusion (M.K.) :** 210-215°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	64,82	6,63	12,23	7,74
% calculé	65,37	6,63	12,71	8,04

15 **EXEMPLE 64 :** 1-(4-Fluoro-3-nitrophényl)-3-(2-{4-[2-(4-fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-one et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 des stades 1 à 2, en utilisant comme substrats les composés des préparations 37 et l'isocyanate de 4-fluoro-3-nitrophényle. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

20 **Point de fusion (M.K.) :** 205-209°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	56,58	5,23	10,95	7,06
25 % calculé	56,64	5,35	11,01	6,97

EXEMPLE 65 : 1-[2-(1,1-Dioxo-5-phényl-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)éthyl]-4-(phénoxyméthyl)piperidine et son chlorhydrate

- 57 -

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les composés des préparations 3 et 38. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 198-202°C

5 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
% trouvé	59,01	6,81	9,37	8,19	7,06
% calculé	58,46	6,69	9,30	7,84	7,09

10 **EXEMPLE 66 :** **1-{2-[5-(4-Chlorophényl)-1,1-dioxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl]éthyl}-4-(phénoxyméthyl)piperidine et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les composés des préparations 3 et 39. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 189-194°C

15 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
% trouvé	54,27	5,94	8,47	15,12	6,49
% calculé	54,32	6,01	8,64	14,58	6,59

20 **EXEMPLE 67 :** **1-{2-[5-(4-Fluorophényl)-1,1-dioxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl]éthyl}-4-(phénoxyméthyl)piperidine et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les composés des préparations 3 et 40. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 195-200°C

25 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
% trouvé	56,57	6,25	9,02	7,51	6,73
% calculé	56,22	6,22	8,94	7,54	6,82

- 58 -

EXEMPLE 68 : 1-{2-[5-(4-Chlorophényl)-1,1-dioxo-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl]éthyl}-4-[2-(4-fluorophénoxy)éthyl]piperidine et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5 en utilisant comme substrats les composés des préparations 2 et 39. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 195-199°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
10 % trouvé	53,34	5,91	8,12	13,76	6,28
% calculé	53,28	5,83	8,10	13,68	6,18

EXEMPLE 69 : 6-Fluoro-*N*-(2-{4-[(4-fluorophénoxy)méthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-1*H*-indole-1-carboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 45, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 le 6-fluoroindole à la place du 5-fluoroindole et au stade 2 le composé de la préparation 18. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 180-184°C

20 **Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	61,27	5,77	9,34	8,23
% calculé	61,40	5,82	9,34	7,88

EXEMPLE 70 : 6-Fluoro-*N*-(2-{4-[2-(4-fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-1*H*-indole-1-carboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 45, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 le 6-fluoroindole à la place du 5-fluoroindole et au stade 2 le

- 59 -

composé de la préparation 17. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 185-190°C

Microanalyse élémentaire :

5		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
	% trouvé	61,99	6,08	9,01	7,75
	% calculé	62,13	6,08	9,06	7,64

EXEMPLE 71 : 6-Chloro-*N*-{2-[4-(phénoxy méthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1*H*-indole-1-carboxamide et son chlorhydrate

10 Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 45, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 le 6-chloroindole à la place du 5-fluoroindole et au stade 2 le composé de la préparation 19. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 211-215°C

15 **Microanalyse élémentaire :**

		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
	% trouvé	61,72	6,13	9,39	15,91
	% calculé	61,61	6,07	9,37	15,81

EXEMPLE 72 : 6-Chloro-*N*-(2-{4-[2-(4-fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-1*H*-indole-1-carboxamide et son chlorhydrate

20 Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 45, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 le 6-chloroindole à la place du 5-fluoroindole et au stade 2 le composé de la préparation 17. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

25 **Point de fusion (M.K.) : 176-180°C**

Microanalyse élémentaire :

		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
	% trouvé	60,36	5,99	8,61	14,98
	% calculé	60,00	5,87	8,75	14,76

EXEMPLE 73 : **5-Chloro-*N*-{2-[4-(phénoxy-méthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1*H*-indole-1-carboxamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 45, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 le 5-chloroindole à la place du 5-fluoroindole et au stade 2 le composé de la préparation 19. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 187-190°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
10 % trouvé	61,82	6,12	9,35	15,54
% calculé	61,61	6,07	9,37	15,81

EXEMPLE 74 : **6-Méthoxy-*N*-{2-[4-(phénoxy-méthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1*H*-indole-1-carboxamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 38, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 le 6-méthoxyindole et au stade 2 le composé de la préparation 19. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 201-207°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
20 % trouvé	64,96	6,87	9,33	8,19
% calculé	64,93	6,81	9,46	7,99

EXEMPLE 75 : **5-Méthoxy-*N*-{2-[4-(phénoxy-méthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1*H*-indole-1-carboxamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 38, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 le 5-méthoxyindole et au stade 2 le composé de la préparation 19. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther

- 61 -

chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 178-182°C**Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
5 % trouvé	65,12	7,00	9,48	8,02
% calculé	64,93	6,81	9,46	7,99

EXEMPLE 76 : *N*-(2-{4-[(4-Fluorophénoxy)méthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-5-méthoxy-1*H*-indole-1-carboxamide et son chlorhydrate

10 Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 38, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 le 5-méthoxyindole et au stade 2 le composé de la préparation 18. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 186-191°C**Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
15 % trouvé	62,38	6,41	8,90	8,10
% calculé	62,40	6,33	9,10	7,67

EXEMPLE 77 : *N*-(2-{4-[2-(4-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-5-méthoxy-1*H*-indole-1-carboxamide et son chlorhydrate

20 Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 38, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 le 5-méthoxyindole et au stade 2 le composé de la préparation 17. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 203-207°C**Microanalyse élémentaire :**

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
25 % trouvé	63,02	6,46	8,78	7,43
% calculé	63,08	6,56	8,83	7,45

- 62 -

EXEMPLE 78 : **5-Hydroxy-*N*-{2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1*H*-indole-1-carboxamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 43, des stades 1 à 3, en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 19. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 210-214°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	64,42	6,73	9,86	8,54
% calculé	64,25	6,56	9,77	8,25

EXEMPLE 79 : **5-Chloro-*N*-{2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 la 5-chloroindoline et au stade 2 le composé de la préparation 19. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 128-132°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	61,16	6,53	9,25	7,44
% calculé	61,33	6,49	9,33	7,87

EXEMPLE 80 : **6-Chloro-*N*-(2-{4-[2-(4-fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 la 6-chloroindoline et au stade 2 le composé de la préparation 17. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 153-156°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	59,38	6,31	8,66	14,57
% calculé	59,75	6,27	8,71	14,70

5 **EXEMPLE 81 :** **5-Fluoro-*N*-(2-{4-[2-(4-fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 la 5-fluoroindoline et au stade 2 le composé de la préparation 17. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther
10 chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 185-189°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	62,19	6,71	8,83	7,86
15 % calculé	61,86	6,49	9,02	7,61

EXEMPLE 82 : **6-Fluoro-*N*-{2-[4-(phénoxy-méthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 la 6-fluoroindoline et au stade 2 le composé de la préparation
20 19. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 168-172°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
25 % trouvé	63,34	6,73	9,55	8,80
% calculé	63,66	6,74	9,68	8,17

EXEMPLE 83 : **5-Fluoro-*N*-{2-[4-(phénoxy-méthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate**

- 64 -

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 la 5-fluoroindoline et au stade 2 le composé de la préparation 19. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

5 **Point de fusion (M.K.) : 168-171°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	63,65	6,98	9,58	7,99
% calculé	63,66	6,74	9,68	8,17

10 **EXEMPLE 84 :** 5-Méthoxy-*N*-{2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 la 5-méthoxyindoline et au stade 2 le composé de la préparation 19. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

15

Point de fusion (M.K.) : 193-196°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	64,55	7,00	9,30	8,46
% calculé	64,64	7,29	9,42	7,95

20

EXEMPLE 85 : 5-Méthoxy-*N*-[2-(4-{[4-(méthylthio)phénoxy]méthyl}-1-pipéridinyl)éthyl]-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 la 5-méthoxyindoline et au stade 2 le composé de la préparation 41. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

25

Point de fusion (M.K.) : 201-205°C

- 65 -

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
% trouvé	60,96	7,15	8,45	7,59	6,53
% calculé	61,02	6,96	8,54	7,20	6,52

5 **EXEMPLE 86 :** ***N*-[2-(4-{[4-(Méthylthio)phénoxy]méthyl}-1-pipéridinyl)éthyl]-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 l'indoline et au stade 2 le composé de la préparation 41. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

10 **Point de fusion (M.K.) :** **165-170°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
% trouvé	63,11	7,15	9,05	7,96	6,92
% calculé	62,39	6,98	9,09	7,67	6,94

15 **EXEMPLE 87 :** ***5*-Nitro-*N*-{2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 la 5-nitroindoline et au stade 2 le composé de la préparation 19. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

20

Point de fusion (M.K.) : **210-220°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	59,86	6,27	12,01	8,10
% calculé	59,93	6,34	12,15	7,69

25

EXEMPLE 88 : ***N*-(2-{4-[2-(4-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-5-nitro-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate**

- 66 -

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 la 5-nitroindoline et au stade 2 le composé de la préparation 17. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

5 **Point de fusion (M.K.) : 205-210°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	58,22	6,15	11,25	7,85
% calculé	58,47	6,13	11,36	7,19

10 **EXEMPLE 89 :** 5,6-Diméthoxy-*N*-{2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit de l'exemple 42 est soumis à une hydrogénation selon les conditions décrites dans le stade 3 de l'exemple 43 permettant d'isoler le produit attendu qui est transformé en son chlorhydrate de façon traditionnelle.

15 **Point de fusion (M.K.) : 118-122°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	63,50	7,39	8,79	7,71
% calculé	63,08	7,20	8,83	7,45

20 **EXEMPLE 90 :** *N*-{2-[4-(Phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-6,7-dihydro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]indole-5-carboxamide et son chlorhydrate

25 Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 la 5,6-méthylènedioxyindoline et au stade 2 le composé de la préparation 19. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 215-219°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	62,80	6,56	9,05	8,03
% calculé	62,67	6,57	9,14	7,71

5 **EXEMPLE 91 :** *N*-(2-{4-[2-(4-Fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-1,3-dihydro-2*H*-isoindole-2-carboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 l'isoindoline et au stade 2 le composé de la préparation 17. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

10 **Point de fusion (M.K.) :** 175-179°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	63,78	6,93	9,22	7,85
% calculé	64,35	6,97	9,38	7,91

15 **EXEMPLE 92 :** *N*-{2-[4-(Phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1,3-dihydro-2*H*-isoindole-2-carboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 l'isoindoline et au stade 2 le composé de la préparation 19. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

20 **Point de fusion (M.K.) :** 178-181°C

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	66,03	7,26	10,00	8,57
% calculé	66,41	7,27	10,10	8,52

25 **EXEMPLE 93 :** *N*-{2-[4-(Phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinecarboxamide et son hémi-fumarate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant

- 68 -

comme substrat au stade 1 la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline et au stade 2 le composé de la préparation 19. Le produit est transformé en son hémi-fumarate.

Point de fusion (M.K.) : 150-154°C

Microanalyse élémentaire :

5		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
	% trouvé	68,34	7,35	9,01
	% calculé	68,45	7,28	9,07

EXEMPLE 94 : 6,7-Diméthoxy-*N*-{2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-
1,2,3,4-tétrahydroisoquinolinecarboxamide et son fumarate

- 10 Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 la 6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline et au stade 2 le composé de la préparation 19. Le produit est transformé en son fumarate.

Point de fusion (M.K.) : 200-205°C

Microanalyse élémentaire :

15		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>
	% trouvé	62,70	6,71	7,22
	% calculé	63,25	6,90	7,38

EXEMPLE 95 : 5-Hydroxy-*N*-{2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-
indolinecarboxamide et son chlorhydrate

- 20 Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 43, des stades 1 à 3, en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 19. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 198-202°C

Microanalyse élémentaire :

25		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
	% trouvé	63,80	7,33	9,64	8,38
	% calculé	63,95	7,00	9,73	8,21

- 69 -

EXEMPLE 96 : **5-Hydroxy-*N*-méthyl-*N*-{2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 43, des stades 1 à 3, en utilisant comme substrat au stade 2 le composé de la préparation 42. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : **105-110°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	64,74	7,34	9,32	8,19
% calculé	64,63	7,23	9,20	7,95

EXEMPLE 97 : ***N*-(2-{4-[2-(1-Benzofuran-3-yl)éthyl]-1-piperazinyl}éthyl)-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 l'indoline et au stade 2 le composé de la préparation 43. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : **195-199°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	61,40	6,43	11,26	14,66
% calculé	61,10	6,56	11,40	14,43

EXEMPLE 98 : ***N*-{2-[4-(Phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indoline-sulfonamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 47, des stades 1 à 4, en utilisant comme substrat au stade 4 le composé de la préparation 3. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : **168-172°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
% trouvé	58,31	6,79	9,23	8,05	6,98
% calculé	58,46	6,69	9,30	7,84	7,09

5 **EXEMPLE 99 :** ***N*-{2-[4-(2-Phénoxyéthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indoline-sulfonamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 47, des stades 1 à 4, en utilisant comme substrat au stade 4 le composé de la préparation 34. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

10 **Point de fusion (M.K.) :** **133-135°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
% trouvé	59,12	6,99	8,96	7,75	7,09
% calculé	59,28	6,92	9,02	7,61	6,88

15 **EXEMPLE 100 :** **5-Fluoro-*N*-{2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indolinesulfonamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 47, des stades 1 à 4, en utilisant comme substrat au stade 1 la 5-fluoroindoline à la place de l'indoline, et au stade 4 le composé de la préparation 3. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

20 **Point de fusion (M.K.) :** **173-176°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>	<i>S</i>
% trouvé	56,80	6,38	9,12	7,77	6,66
25 % calculé	56,22	6,22	8,94	7,54	6,82

EXEMPLE 101 : **6-Chloro-*N*-(2-{4-[2-(phénoxy)méthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-1-indoline carboxamide et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 la 6-chloroindoline et au stade 2 le composé de la préparation 19. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

5 **Point de fusion (M.K.) : 175-179°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	61,32	6,58	9,32	16,53
% calculé	61,33	6,49	9,33	15,74

10 **EXEMPLE 102 :** 5-Fluoro-N-(2-{4-[2-(4-fluorophénoxy)éthyl]-1-piperazinyl}éthyl)-1-indoline carboxamide et son dichlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 la 5-fluororoindoline et au stade 2 le composé de la préparation 44. Le produit est transformé en son dichlorhydrate.

15 **Point de fusion (M.K.) : 179-184°C**

Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
% trouvé	54,67	5,89	11,18	14,16
% calculé	54,88	6,01	11,13	14,08

20 **EXEMPLE 103 :** N-{2-[4-(Phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-6-fluoro-1-indolecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 38, des stades 1 à 2, mais en utilisant au stade 1 le 6-fluoroindole à la place de l'indole et au stade 2, le produit de la préparation 19.

25 **Point de fusion (M.K.) : 184-188°C**

EXEMPLE 104 : N-Méthyl-N-{2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-5,6-diméthoxy 1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate

Ce produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1 la 5,6-diméthoxyindoline et au stade 2 le composé de la préparation 42.

Point de fusion (M.K.) : 84-87°C

5 **EXEMPLE 105 :** N-{2-[4-(Phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-4,5,6-triméthoxy-1-indolecarboxamide et son chlorhydrate.

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 38, des stades 1 à 2, mais en utilisant au stade 1 le 4,5,6-triméthoxyindole à la place de l'indole et au stade 2 le produit de la préparation 19.

10 **Point de fusion (M.K.) : 217-220°C**

EXEMPLE 106 : N-{2-[4-(Phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-4,5,6-triméthoxy-1-indolinecarboxamide et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 24, des stades 1 à 2, mais en utilisant au stade 1 la 4,5,6-triméthoxyindoline et au stade 2 le produit de la préparation 19.

15 **Point de fusion (M.K.) : 147-151°C**

EXEMPLE 107 : 1-(4-Fluorophényl)-3-(2-{4-[2-(phénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5, en utilisant les composés des préparations 34 et 27. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

20

Point de fusion (M.K.) : 176-179°C

EXEMPLE 108 : 1-(4-Nitrophényl)-3-(2-{4-[2-(phénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-2-imidazolidinone et son chlorhydrate

- 73 -

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5, en utilisant les composés des préparations 34 et 29. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 197-202°C

5 **EXEMPLE 109 :** **1-{2-[4-(Phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-3-phényl-2-imidazolidinone et son chlorhydrate**

Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 5, en utilisant le composé de la préparation 3 à la place de celui de la préparation 2. Le produit est transformé en son chlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

10 **Point de fusion (M.K.) : 214-218°C**

EXEMPLE 110 : **N-{2-[4-(Phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-5-méthoxypyrrolo[2,3-c]pyridine-1-carboxamide et son dichlorhydrate**

15 Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 45, des stades 1 à 2, en utilisant comme substrat au stade 1, le produit de la préparation 45 à la place du 5-fluoroindole. Le produit est transformé en son dichlorhydrate par action d'une solution d'éther chlorhydrique.

Point de fusion (M.K.) : 190-195°C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

20 Dans des conditions standard *in vitro*, la relaxation à l'acétylcholine (ACh) d'anneaux aortiques, totalement dépendante de la présence de l'endothélium, est le reflet de la production de NO (stimulée par l'ACh) qui en diffusant au niveau des cellules musculaires lisses entraîne la relaxation artérielle (*Nature*, **1980**, 288, 373).

25 Les composés de l'invention ont été testés sur deux modèles mettant en jeu deux mécanismes différents impliqués dans la dysfonction endothéliale observée en pathologie :
- le premier modèle consiste à induire une inhibition de la relaxation à l'ACh par blocage de l'activité enzymatique (NOS endothéliale) responsable de la production de NO.

- le second modèle consiste à induire un stress oxydant *in vitro* par un système enzymatique générateur d'O₂⁻ (xanthine oxydase -XO et hypoxanthine -Hypo).

EXEMPLE 111 : Effets protecteurs vasculaires vis-à-vis d'une dysfonction endothéliale induite par un inhibiteur de NOS

5 L'aorte thoracique de rat Wistar (325-375 g), anesthésié par voie intrapérinétonéale au pentobarbital sodique (30 mg/kg), est prélevée et disséquée en anneaux de 3 mm de longueur. Chaque anneau est suspendu à un capteur de tension isométrique connecté à un système d'acquisition et la tension initiale appliquée est de 2,5 g. La solution physiologique utilisée, thermostatée à 37°C et oxygénée (95 % O₂ + 5 % CO₂) est composée de (en mM) :

10 NaCl 112,0 ; KCl 5,0 ; CaCl₂ 2,5 ; KH₂PO₄ 1,0 ; MgSO₄ 1,2 ; NaHCO₃ 25,0 ; glucose 11,5, Ca-EDTA 0,016.

Après une période de stabilisation de 90 minutes, les préparations sont contractées avec de la phényléphrine (PHE 10⁻⁶M) et relaxées par addition de 10⁻⁵M d'acétylcholine afin de vérifier l'intégrité de la couche endothéliale. Si celle-ci est confirmée, les préparations sont

15 rincées et une concentration de produit à tester est additionnée au milieu suivie de 3.10⁻⁷M de N^G-niro-L-arginine (LNA). Les préparations sont à nouveau contractées avec de la phényléphrine et 30 minutes après les relaxations à l'acétylcholine (ACh-10⁻⁸M à 10⁻⁵M) sont évaluées en présence d'indométhacine (10⁻⁵M).

Les valeurs de relaxation sont exprimées en pourcentage par rapport à la contraction

20 maximale à la PHE. Les effets protecteurs des composés vis-à-vis de la dysfonction endothéliale correspondent à la différence entre les pourcentages de relaxation maximale observée en présence ou en absence de produit.

A titre d'exemple, le composé de l'exemple 35 à 10⁻⁸, 3x10⁻⁸, 10⁻⁷M inhibe respectivement de 8, 26 et 29 % la dysfonction endothéliale induite par le LNA.

25 **EXEMPLE 112 : Effets protecteurs vasculaires vis-à-vis d'une dysfonction endothéliale induite par un système générateur de O₂⁻**

Ce protocole, réalisé sur anneaux aortiques de lapins Néo-Zélandais (2,5-3 kg) est comparable au précédent hormis pour les points suivants : la tension initiale appliquée est de 5 g et l'association XO (3 mU/ml -Hypo (10⁻⁴M) est utilisée à la place du LNA.

- 75 -

A titre d'exemple, le composé de l'exemple 35 à $3 \times 10^{-8} \text{M}$ inhibe de 17 % la dysfonction endothéliale induite par l'association XO-Hypo.

EXEMPLE 113 : **Implication de la voie du NO dans les effets protecteurs vasculaires détectés : évaluation de la production aortique de GMPc**

En diffusant au niveau des cellules musculaires lisses, le NO produit par les cellules endothéliales active la guanylate cyclase soluble ce qui entraîne une augmentation du GMP cyclique responsable de la relaxation.

Ce médiateur a donc été dosé sur les anneaux aortiques de rat afin de démontrer que les effets protecteurs des composés vis-à-vis de la dysfonction endothéliale sont médiés par une augmentation de la disponibilité en NO.

Les anneaux aortiques de rat sont préparés comme précédemment. Les effets d'une incubation de 30 minutes des composés de l'invention à différentes concentrations sont évalués sur la production de GMPc stimulée par l'ACh (10^{-5}M - 1 minute) en présence de LNA ($3 \times 10^{-6} \text{M}$). Ces expériences sont réalisées en présence d'isobutyl méthyl xanthine (10^{-5}M) afin d'éviter la dégradation du GMPc par les phosphodiesterases. Les anneaux sont congelés dans de l'azote liquide et maintenus à -80°C jusqu'au dosage. Le contenu en GMPc est évalué par radio-immunodosage et exprimé par rapport à la quantité de protéines contenues dans le tissu (dosage par la méthode de Bradford).

A titre d'exemple, le composé de l'exemple 35 à 10^{-7}M augmente la production de GMPc stimulée par l'ACh en présence de LNA de 28,1 %.

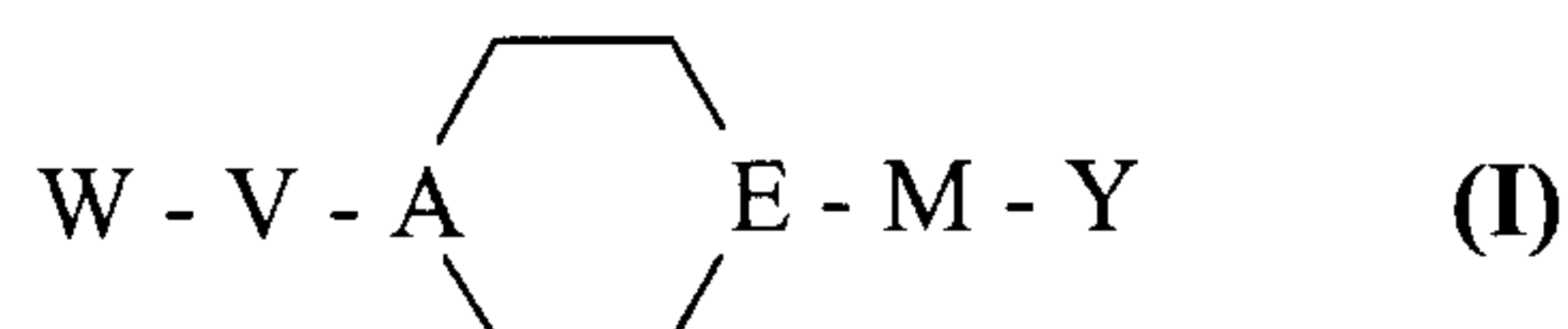
EXEMPLE 114 : **Composition pharmaceutique - Comprimé**

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

Composé de l'exemple 35	10 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
Polyvinylpyrrolidone	2 g
Amidon de blé	10 g
Lactose.....	100 g
Stéarate de magnésium	3 g

Les réalisations de l'invention, au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme suit :

1. Composés de formule (I) :



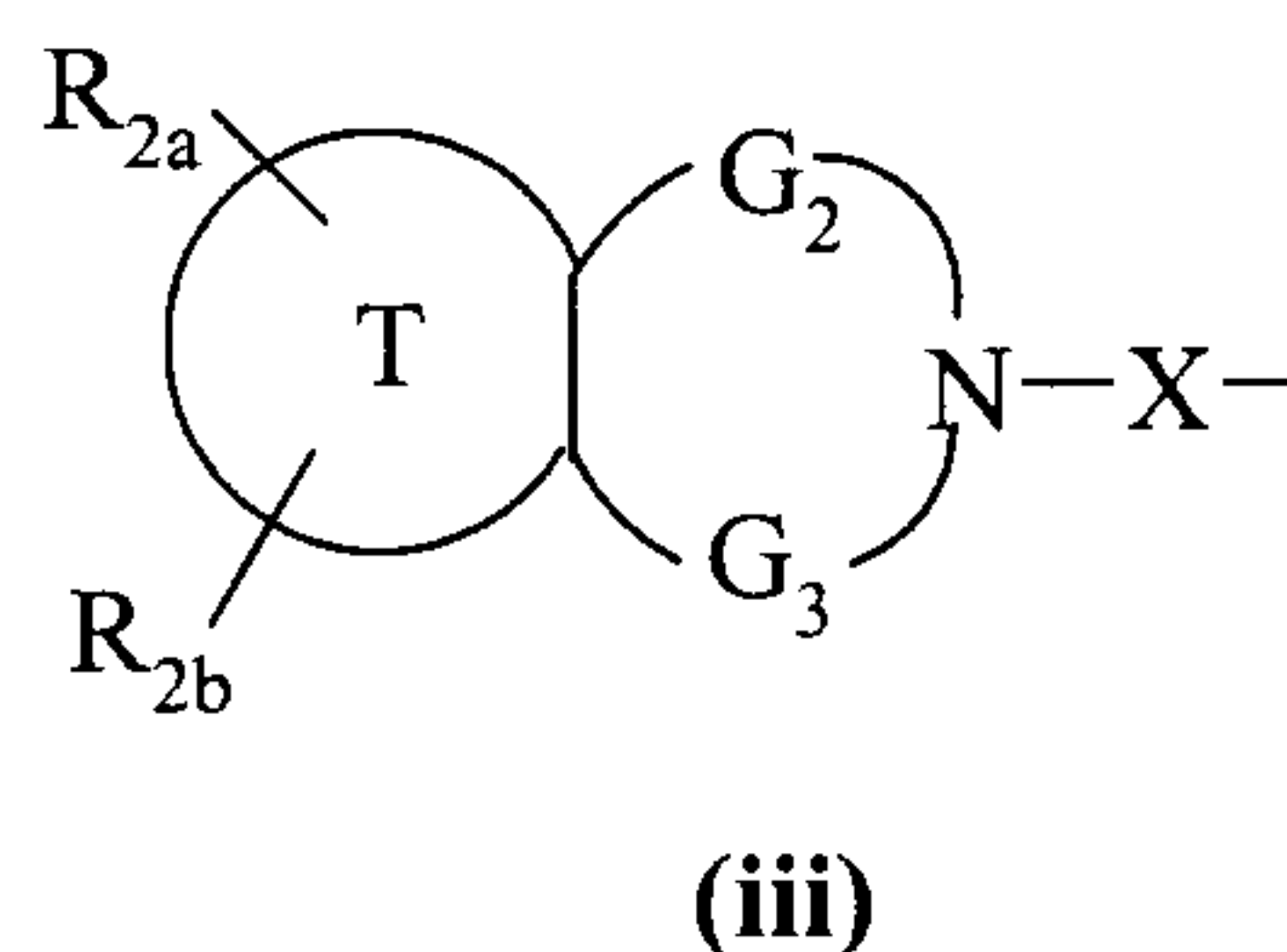
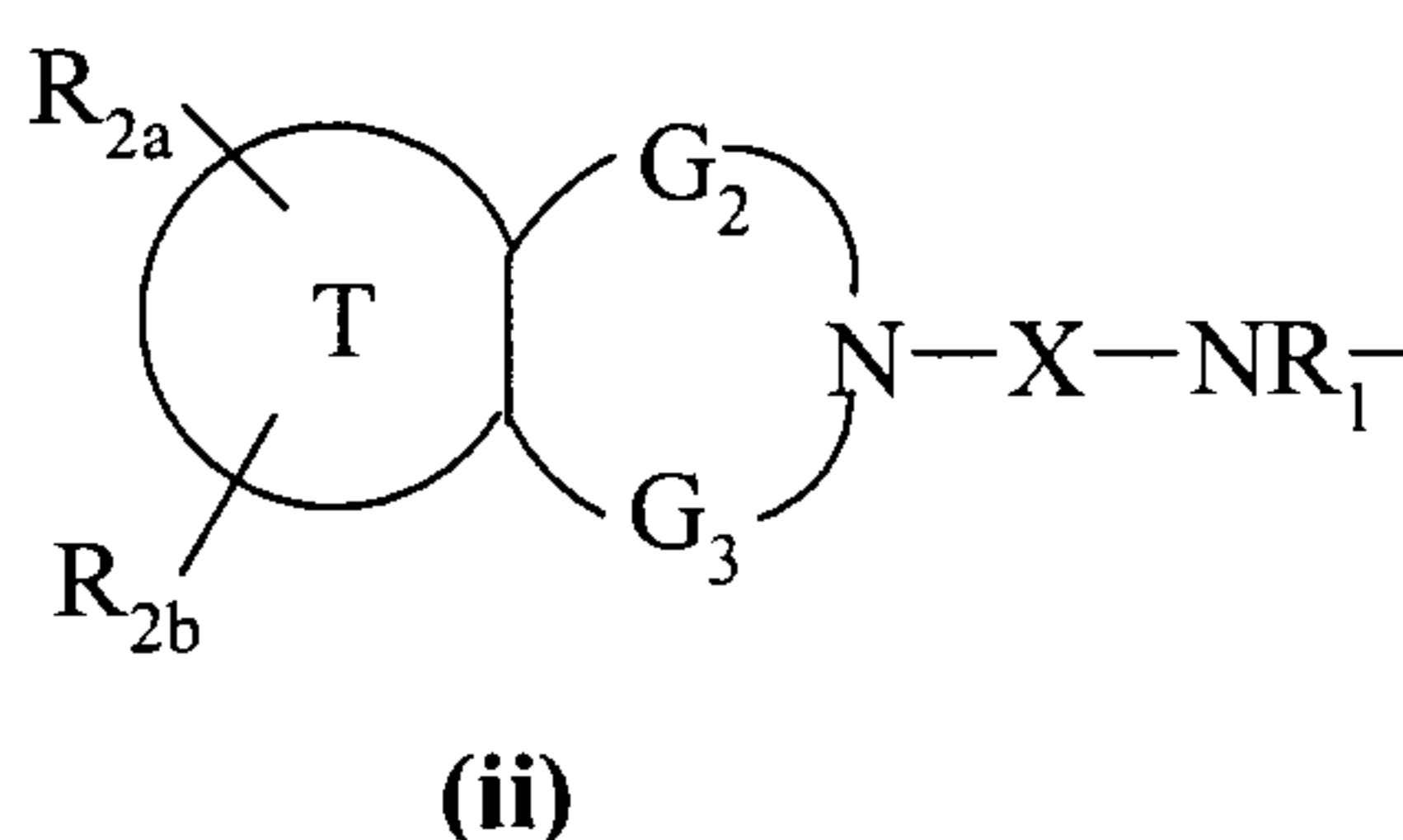
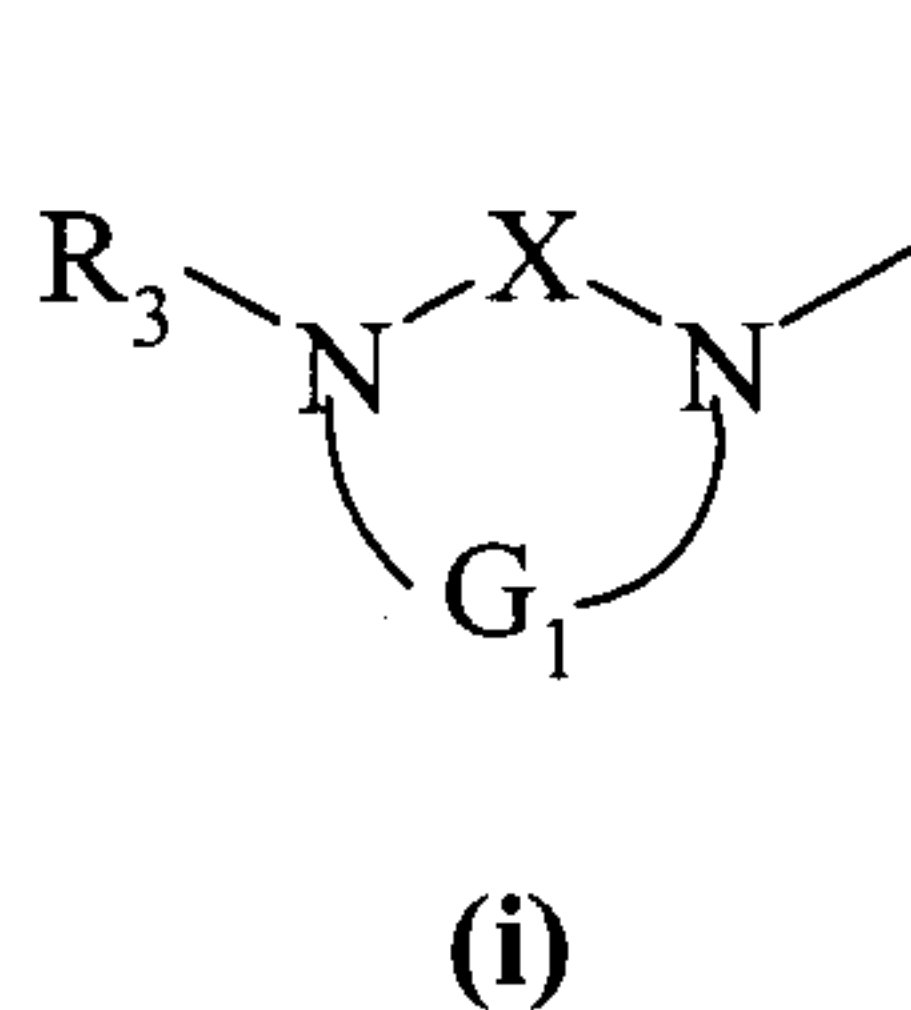
dans laquelle :

V représente une liaison simple ou une chaîne alkylène en C₁-C₆ linéaire ou ramifiée,

M représente une liaison simple ou une chaîne alkylène en C₁-C₆ linéaire ou ramifiée,

A et E représentent chacun un atome d'azote ou un groupement CH, au moins un des deux groupements A et E représentant un atome d'azote,

W représente un groupement de formule (i), (ii) ou (iii) ci-après, W représentant un groupement de formule (iii) uniquement dans le cas où V représente une liaison simple et A représente un atome d'azote :



dans lesquelles :

X représente un groupement carbonyle, sulfonyle ou sulfoxyde,

G₁ représente une chaîne alkylène en C₂-C₄ linéaire, comportant éventuellement une double liaison ou étant éventuellement substituée par un groupement hydroxyle,

G₂ représente une liaison simple ou un groupement méthylène,

G₃ représente une chaîne alkylène en C₂-C₃ linéaire quand G₂ représente une liaison, ou une chaîne alkylène en C₁-C₂ linéaire quand G₂ représente un groupement méthylène, ladite chaîne alkylène comportant éventuellement une double liaison,

T représente un groupement phényle fusionné avec le cycle auquel il est lié ou un groupement pyridinyle fusionné avec le cycle auquel il est lié,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou

- ramifié, aryle ou arylalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,
- R_{2a} et R_{2b}, identiques ou différents, représentent un atome ou groupement choisi dans le groupe constitué par les atomes d'hydrogène, et d'halogène et les groupements alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, mercapto, alkylthio en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, cyano, nitro, amino, alkylamino en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, dialkylamino en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, alkylsulfonate en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, trihalogénoalkylsulfonate en C₁-C₆ linéaire ou ramifié et alkylsulfonyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, ou bien R_{2a} + R_{2b}, pris par deux en positions adjacentes, représente un groupement méthylènedioxy, 1,2-éthylènedioxy, 1,3-propylènedioxy ou éthylène éventuellement substitué par un groupement cyano, hydroxyméthyle, alkoxycarbonyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, aryloxycarbonyle ou arylalkoxycarbonyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,
- R₃ représente un groupement aryle ou hétéroaryle-A, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis dans le groupement constitué par les atomes d'hydrogène et d'halogène et les groupements alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, mercapto, alkylthio en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, cyano, nitro, amino, alkylamino en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, dialkylamino en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, alkylsulfonate en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, trihalogénoalkylsulfonate en C₁-C₆ linéaire ou ramifié et alkylsulfonyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,
- Y représente un groupement benzofuran-3-yle ou phényloxy éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis dans le groupement constitué par les atomes d'hydrogène et d'halogène et les groupements alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, mercapto, alkylthio en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, cyano, nitro, amino, alkylamino en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, dialkylamino en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, trihalogénoalkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié et alkylsulfonate en C₁-C₆

- 78 -

linéaire ou ramifié, trihalogénoalkylsulfonate en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, alkylsulfonyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,

étant entendu que :

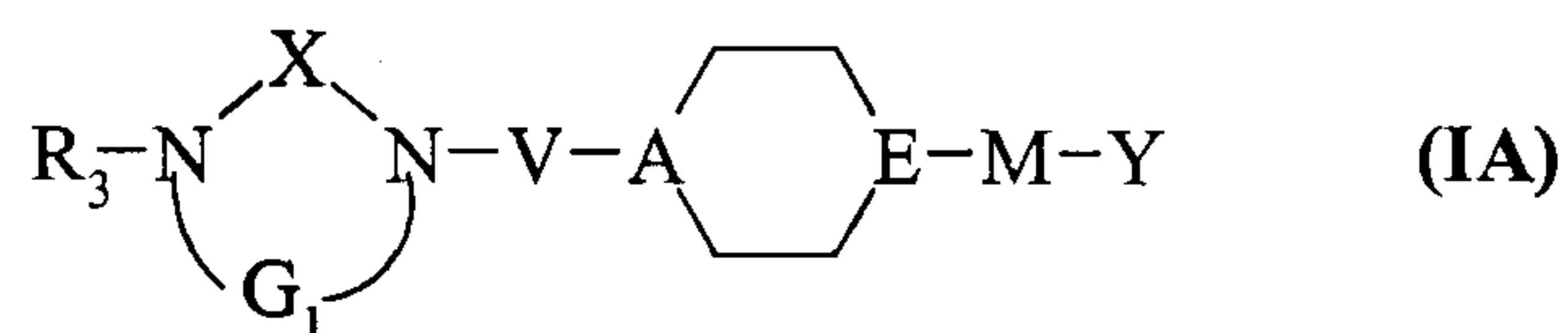
- le terme "aryle" désigne un groupement phényle, biphényle, naphtyle, dihydronaphtyle, tétrahydronaphtyle, indanyle, indényle ou benzocyclobutyle,
- le terme "hétéroaryle-A" désigne un système monocyclique aromatique ou bicyclique, de 5 à 12 chaînons, contenant un ou deux hétéroatomes, identiques ou différents, choisis dans le groupement constitué par les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et dont l'un des cycles, dans le cas d'un système bicyclique, possède un caractère aromatique, l'autre cycle étant éventuellement aromatique ou partiellement hydrogéné, et
- le terme "aryloxy" désigne un groupement aryle tel que défini précédemment lié à un atome d'oxygène,

leurs isomères, hydrates et solvates, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que X représente un groupement carbonyle, leurs isomères, hydrates et solvates, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que W représente un groupement de formule (i) telle que définie dans la revendication 1, leurs isomères, hydrates et solvates, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (IA) :



dans laquelle :

R₃ représente un groupement aryle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupement hydroxy, alkoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, arylalkoxy en C₁-C₆ linéaire

ou ramifié, nitro, trihalogénoalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, ou cyano,

X représente un groupement carbonyle,

G₁ représente une chaîne alkylène en C₂-C₃ linéaire,

V est tel que défini dans la revendication 1,

A représente un atome d'azote quand E représente un groupement CH, ou un groupement CH quand E représente un atome d'azote,

M représente une chaîne alkylène en C₁-C₄ linéaire ou ramifiée,

Y représente un groupement benzofuran-3-yl ou un groupement phényloxy éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupement alkylsulfonyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, ou un groupement alkylthio en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,

leurs isomères, hydrates et solvates, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (IA) selon la revendication 4, caractérisés en ce que R₃ représente un groupement phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, leurs isomères, hydrates et solvates, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

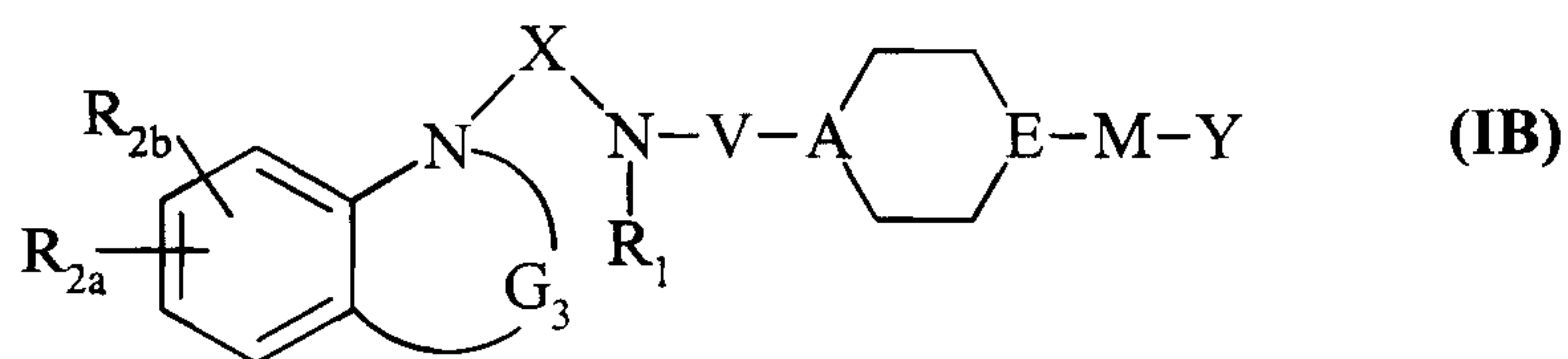
6. Composés de formule (IA) selon la revendication 4, caractérisés en ce que A représente un groupement CH et E représente un atome d'azote quand Y représente un groupement benzofuran-3-yl, ou A représente un atome d'azote et E représente un groupement CH quand Y représente un groupement phényloxy éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupement alkylsulfonyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, ou un groupement alkylthio en C₁-C₆ linéaire ou ramifié leurs isomères, hydrates et solvates, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

7. Composés de formule (IA) selon la revendication 4, caractérisés en ce que V représente une liaison simple quand Y représente un groupement benzofuran-3-yl, ou V représente une chaîne alkylène en C₁-C₄ linéaire ou ramifiée quand Y représente un groupement phényloxy éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupement alkylsulfonyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, ou un groupement alkylthio en C₁-C₆ linéaire

ou ramifié, leurs isomères, hydrates et solvates, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

8. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que W représente un groupement de formule (ii) telle que définie dans la revendication 1, leurs isomères, hydrates et solvates ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

9. Composés de formule (I) selon l'une quelconques des revendications 1, 2 et 8, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (IB) :



dans laquelle :

R_{2a} et R_{2b} sont tels que définis dans la revendication 1,

G_3 représente un groupement de formule $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ ou $-CH=CH-$,

X représente un groupement carbonyle,

R_1 représente un atome d'hydrogène,

A, E et V sont tels que définis dans la revendication 1,

M représente une chaîne alkylène en C_1 - C_4 linéaire ou ramifié,

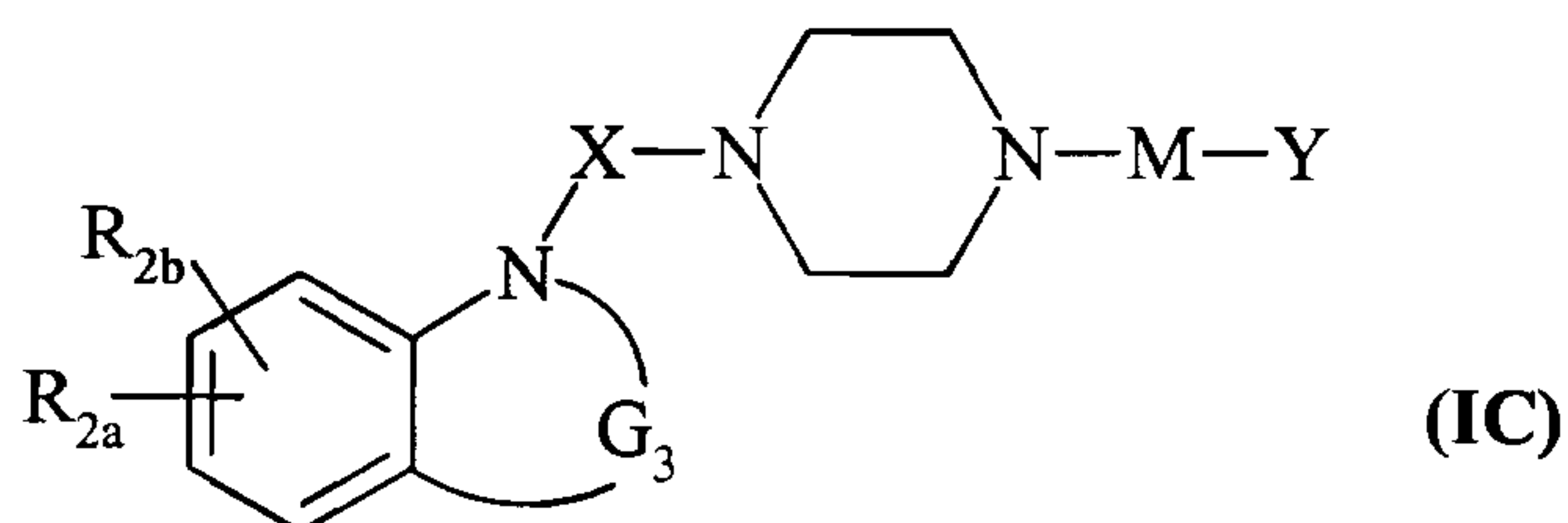
Y représente un groupement benzofuran-3-yl ou un groupement phényloxy éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupement alkylsulfonyle en C_1 - C_6 linéaire ou ramifié, ou un groupement alkylthio en C_1 - C_6 linéaire ou ramifié, leurs isomères, hydrates et solvates, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10. Composés de formule (IB) selon la revendication 9, caractérisés en ce que A représente un groupement CH et E représente un atome d'azote quand Y représente un groupement benzofuran-3-yl, ou A représente un atome d'azote et E représente un groupement CH quand Y représente un groupement phényloxy éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupement alkylsulfonyle en C_1 - C_6 linéaire ou ramifié, ou un groupement alkylthio en C_1 - C_6 linéaire ou ramifié leurs isomères, hydrates et solvates, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

11. Composés de formule (IB) selon la revendication 9, caractérisés en ce que V représente une liaison simple quand Y représente un groupement benzofuran-3-yl, ou V représente une chaîne alkylène en C₁-C₄ linéaire ou ramifiée quand Y représente un groupement phényloxy éventuellement substitué par un atome d'halogène, un groupement alkylsulfonyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, ou un groupement alkylthio en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, leurs isomères, hydrates et solvates, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

12. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que W représente un groupement de formule (iii) telle que définie dans la revendication 1, leurs isomères, hydrates et solvates, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

13. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 12, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (IC) :



dans laquelle :

R_{2a}, R_{2b} et M sont tels que définis dans la revendication 1,

G₃ représente un groupement de formule -(CH₂)₂-,

X représente un groupement carbonyle,

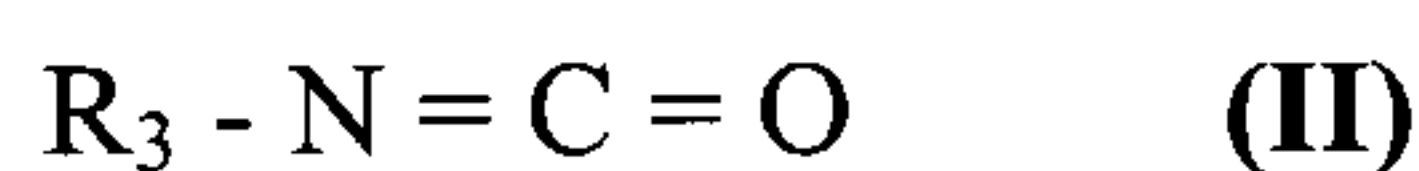
Y représente un groupement benzofuran-3-yl ou un groupement phényloxy éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupement alkylsulfonyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, leurs isomères, hydrates et solvates, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

14. Le N-{2-[4-(phénoxyméthyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-1-indolinecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

15. Le 5-fluoro-N-(2-{4-[2-(4-fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-1-indolecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
16. Le N-{2-[4-(*p*-fluorophénoxy)méthyl]-1-pipéridinyl}éthyl-1-indolinecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
17. Le N-{2-[4-(phénoxy)méthyl]-1-pipéridinyl}éthyl-1-indolecarboxamide, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
18. Le 1-(2-{4-[2-(4-fluorophénoxy)éthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-3-phényl-2-imidazolidinone, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

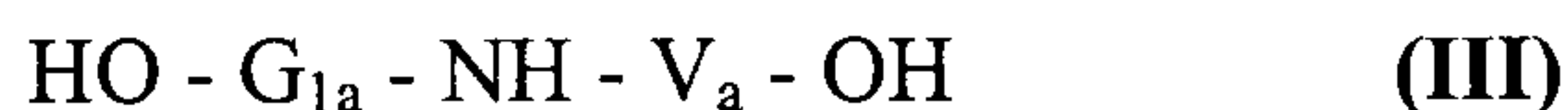
19. Procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ :

⇒ soit un composé de formule (II) :

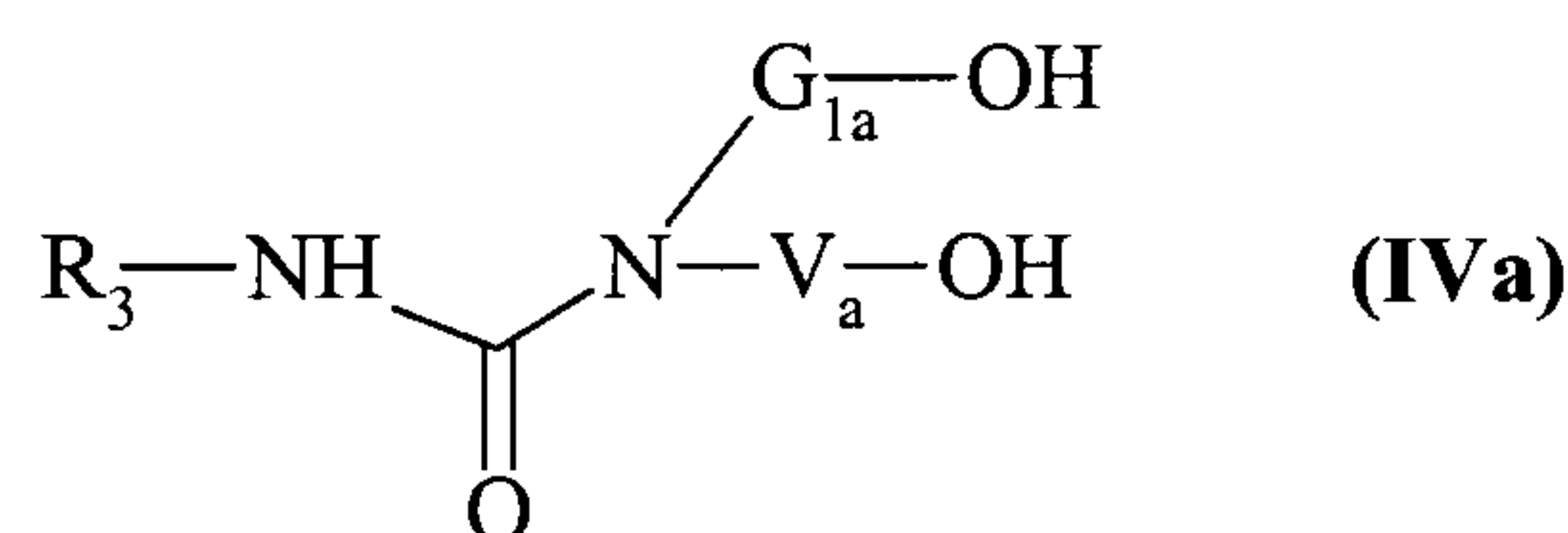


dans laquelle R_3 est tel que défini dans la revendication 1, que l'on fait réagir :

♦ soit avec un composé de formule (III) :

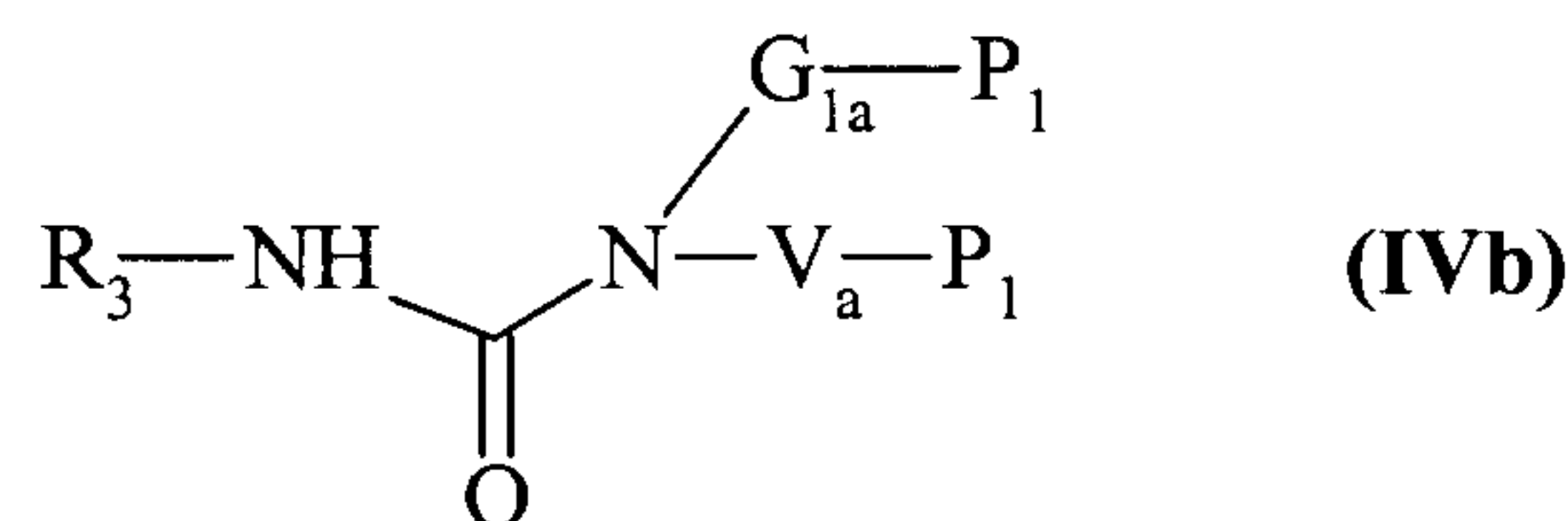


dans laquelle V_a représente une chaîne alkylène en C_2-C_6 et G_{1a} représente une chaîne alkylène linéaire en C_2-C_3 , pour conduire à un composé de formule (IVa) :



dans laquelle R_3 , G_{1a} , et V_a sont tels que définis précédemment,

composé de formule (IVa) que l'on transforme en composé de formule (IVb) :

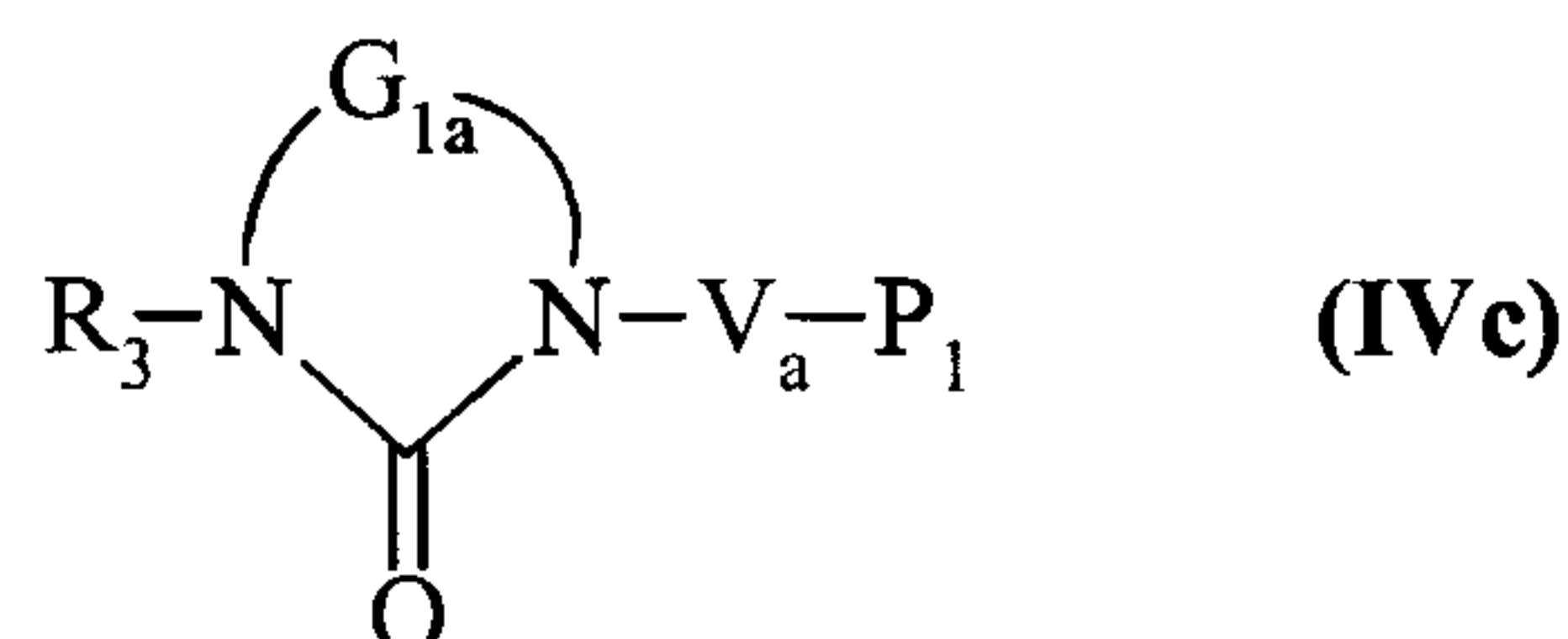


dans laquelle P_1 représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, ou un groupement OSO_2R_4 dans lequel R_4 représente un groupement méthyle, trifluorométhyle ou tolyle, et

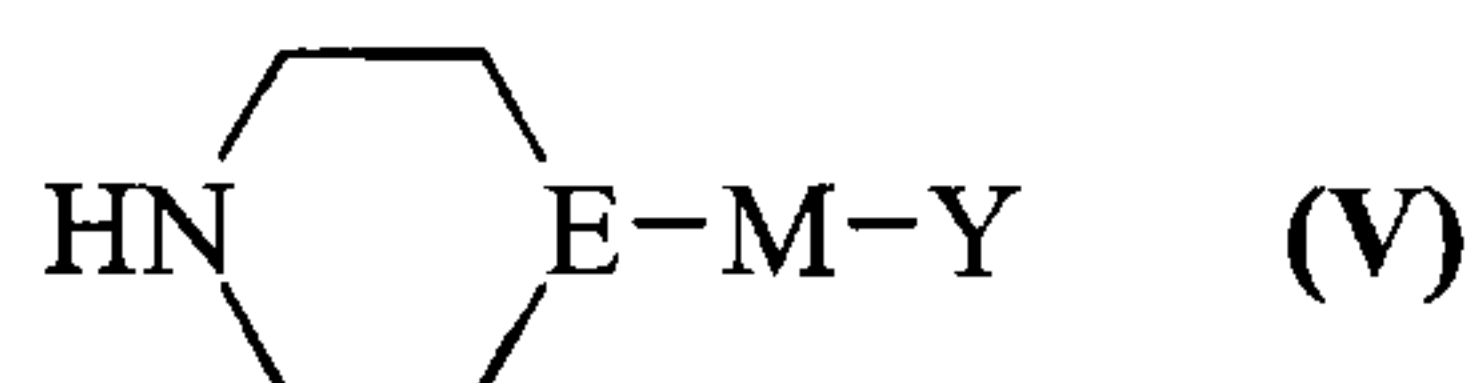
- 83 -

R_3 , V_a et G_{1a} sont tels que définis précédemment,

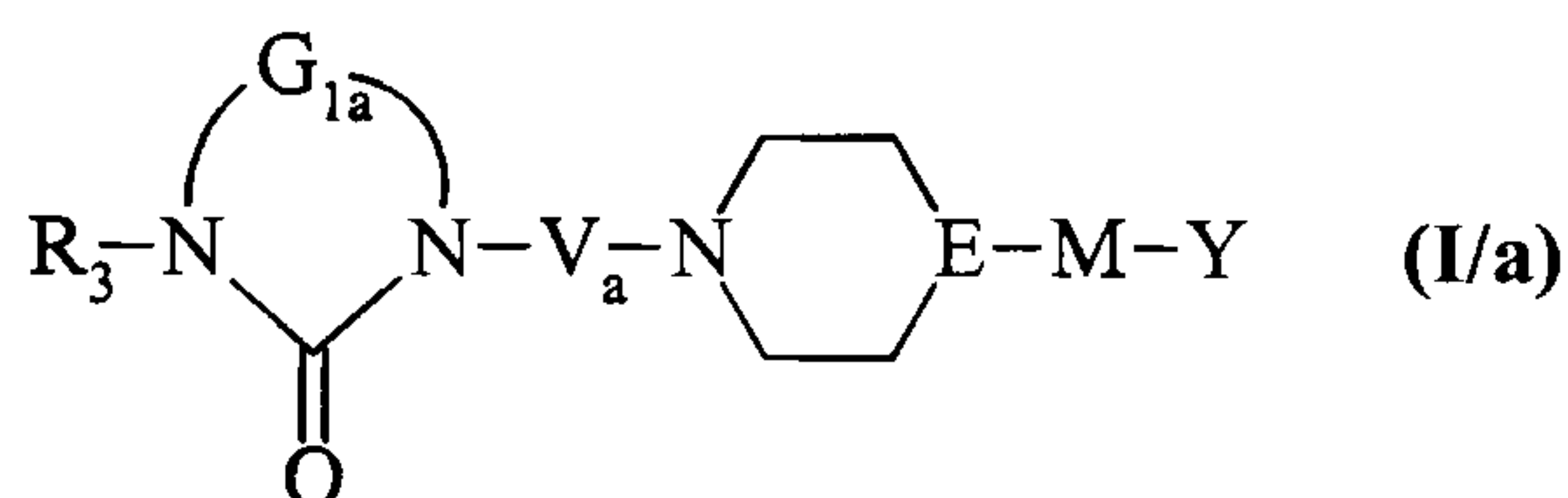
composé de formule (IVb) que l'on soumet à l'action de la chaleur pour conduire à un composé de formule (IVc) :



dans laquelle R_3 , G_{1a} , V_a et P_1 sont tels que définis précédemment, qui est traité en condition basique par un composé de formule (V) :

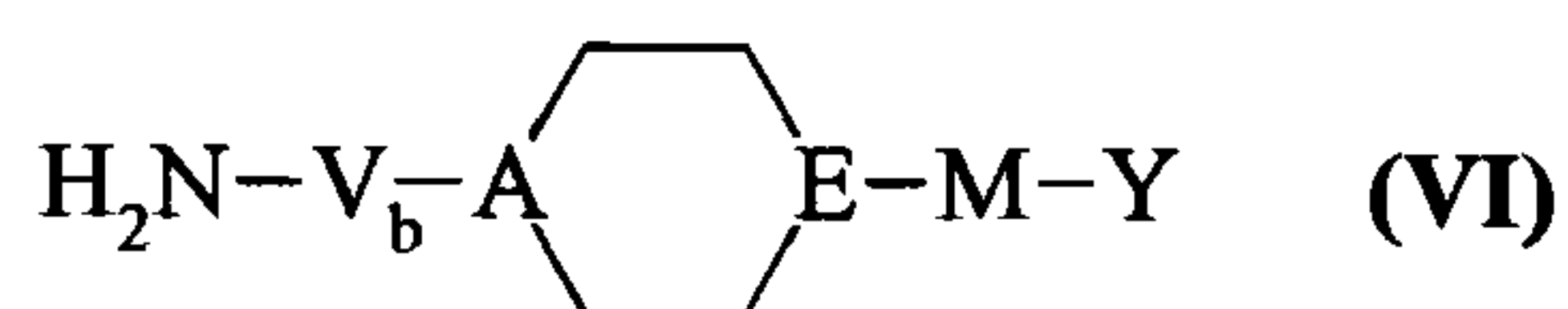


dans laquelle E, M et Y sont tels que définis dans la revendication 1, pour conduire à un composé de formule (I/a) :

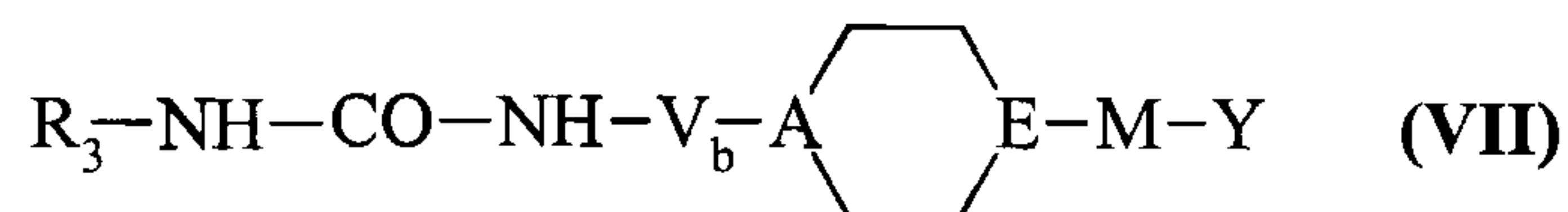


dans laquelle R_3 , G_{1a} , V_a , E, M et Y sont tels que définis précédemment,

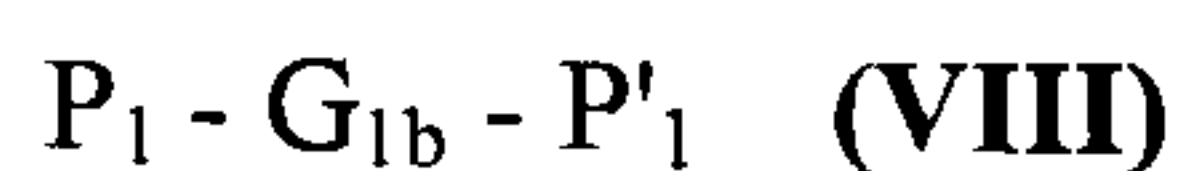
♦ soit avec un composé de formule (VI) :



dans laquelle A, E, M et Y sont tels que définis dans la revendication 1, et V_b représente une chaîne alkylène en C_1 - C_6 , pour conduire à un composé de formule (VII) :

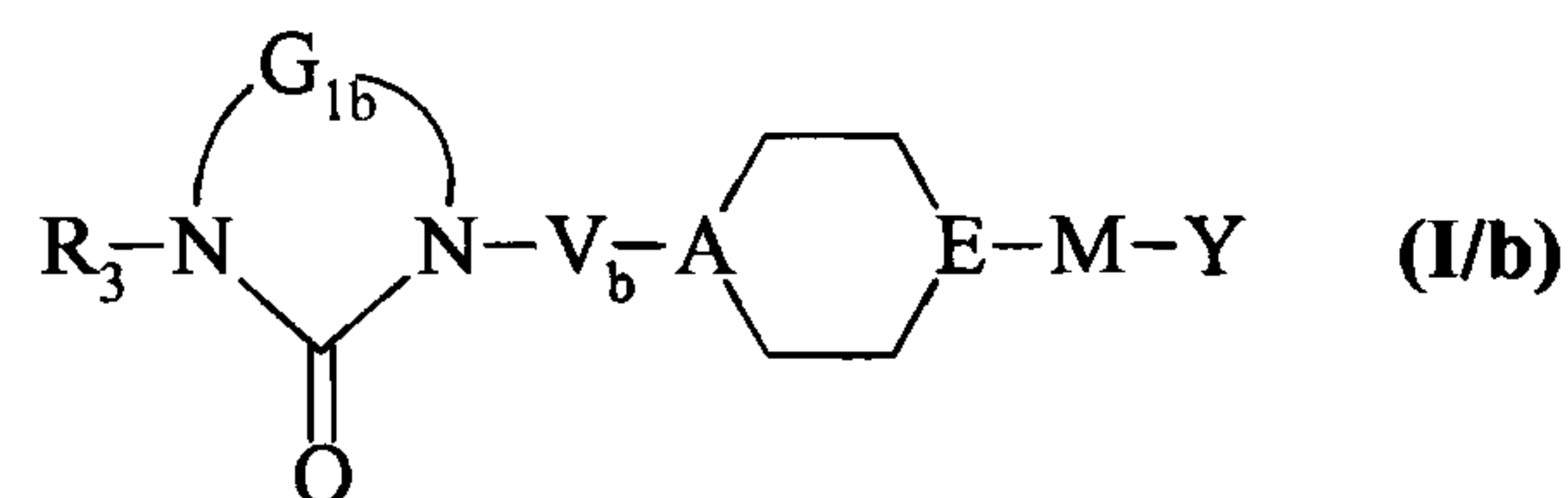


dans laquelle R_3 , V_b , A, E, M et Y sont tels que définis précédemment, qui est traité en présence d'une base forte par un dérivé de formule (VIII) :



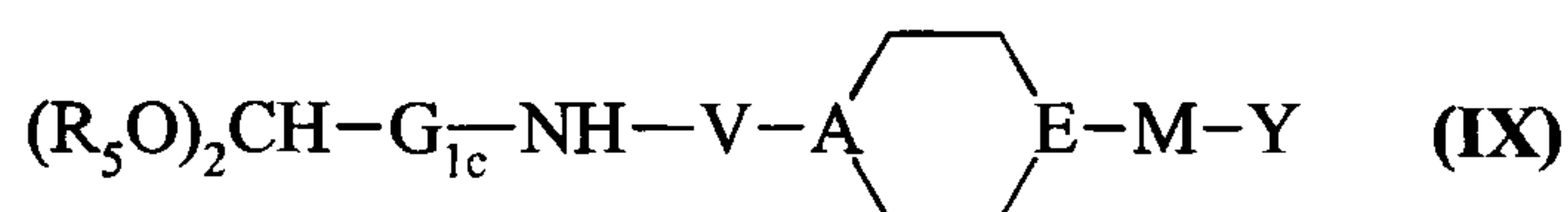
dans laquelle P_1 et P'_1 , identiques ou différents, représentent un atome de chlore, de brome ou d'iode, ou un groupement OSO_2R_4 dans lequel R_4 représente un groupement méthyle,

trifluorométhyle ou tolyle et G_{1b} représente une chaîne alkylène en C₄ contenant éventuellement une double liaison, pour conduire à un composé de formule (I/b) :

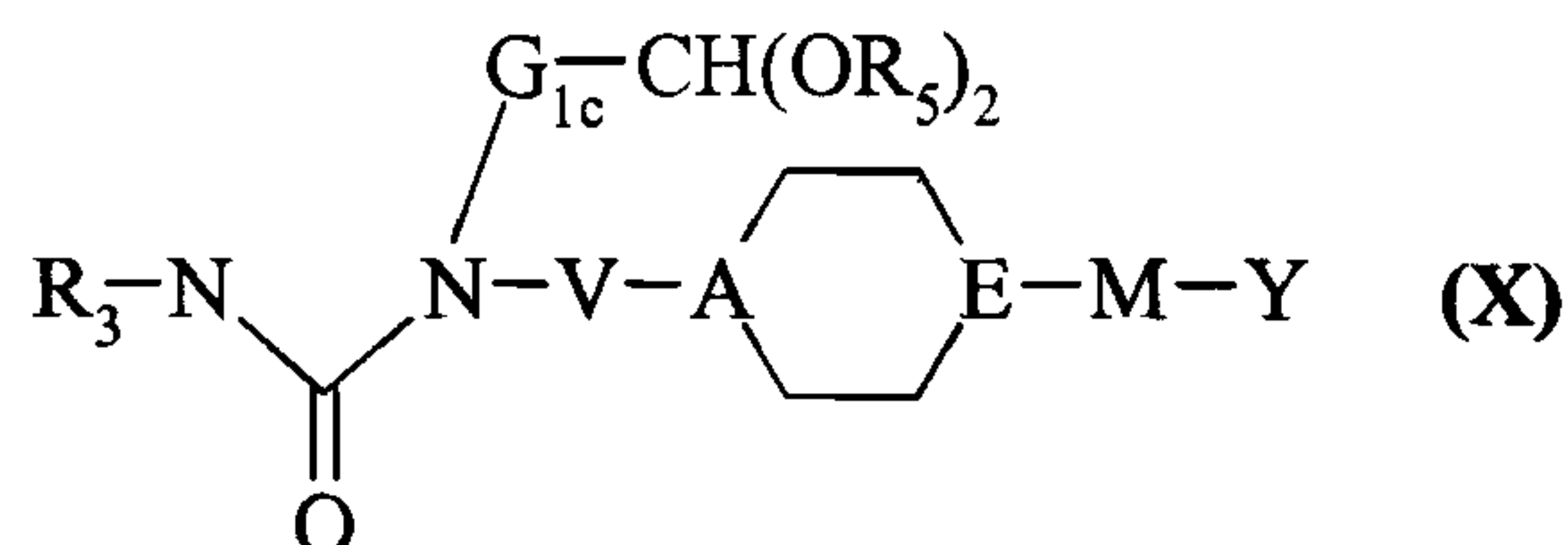


dans laquelle R_3 , G_{1b} , V_b , A , E , M et Y sont tels que définis précédemment,

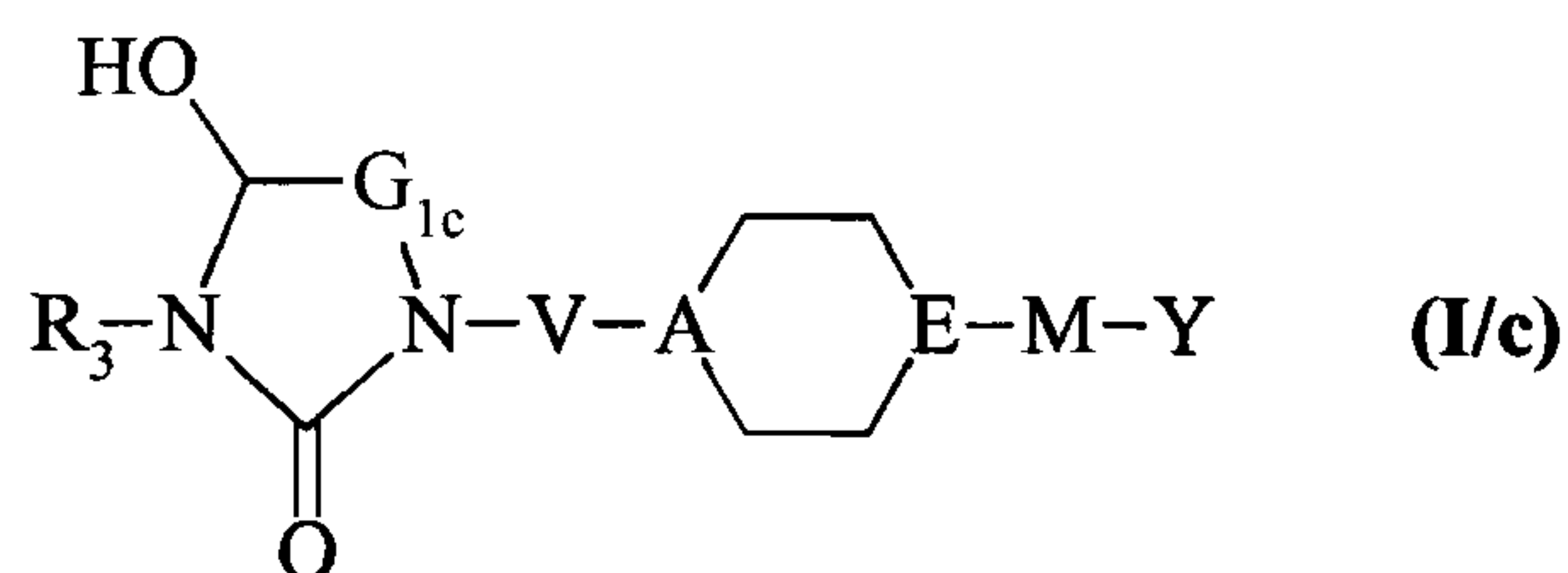
♣ soit avec un composé de formule (IX) :



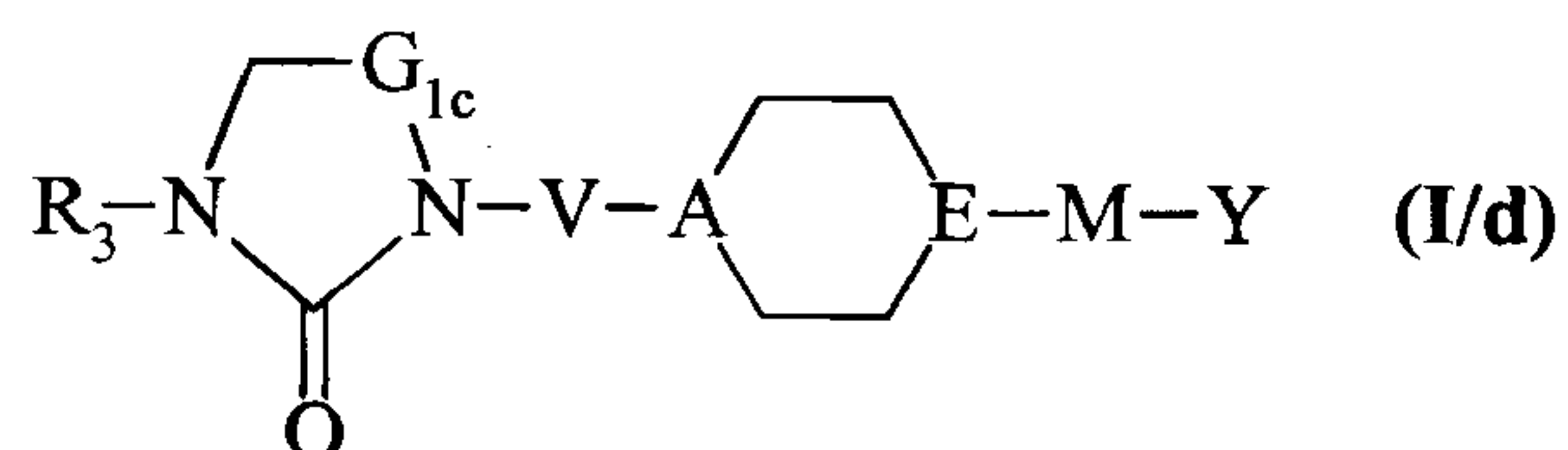
dans laquelle G_{1c} représente une chaîne alkylène linéaire en C₁ ou C₂, R₅ représente un groupement alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, et V, A, E, M et Y sont tels que définis dans la revendication 1, pour conduire à un composé de formule (X) :



dans laquelle R_3 , G_{1c} , V , A , R_5 , M et Y sont tels que définis précédemment, qui est placé en présence d'acide organique fort pour conduire à un composé de formule (I/c) :



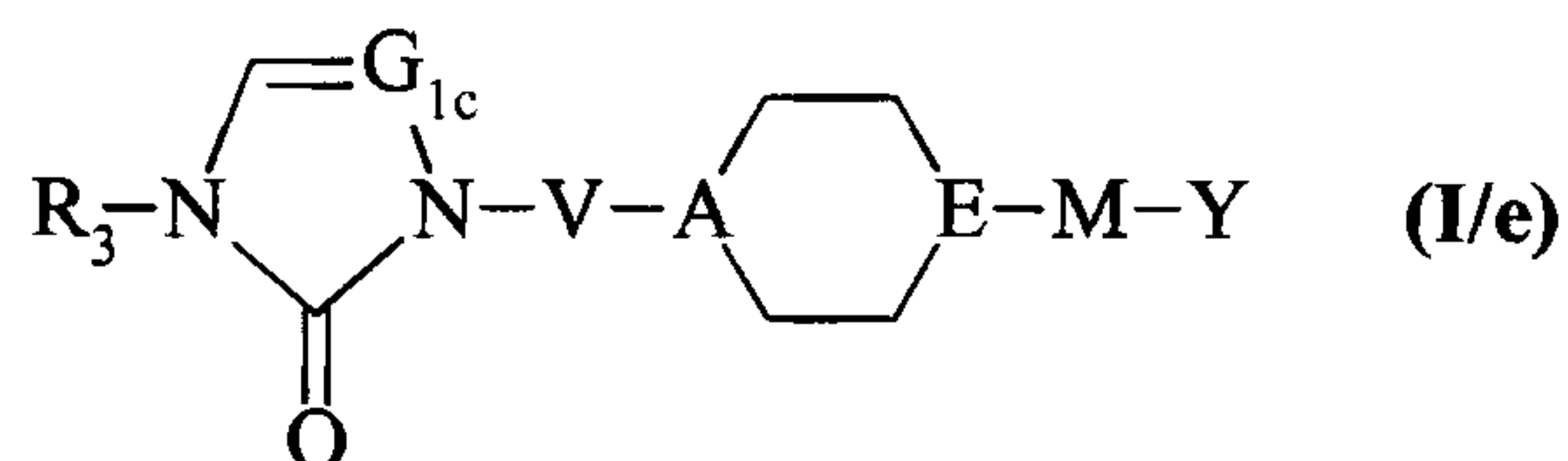
dans laquelle R_3 , G_{1c} , V , A , E , M et Y sont tels que définis précédemment, composé de formule (I/c) que l'on hydrogène pour conduire à un composé de formule (I/d) :



dans laquelle R_3 , G_{1c} , V , A , E , M et Y sont tels que définis précédemment,

- 85 -

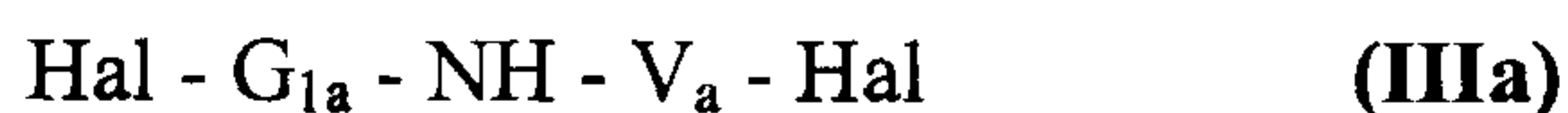
ou composés de formule (I/c) que l'on déshydrate pour conduire à un composé de formule (I/e) :



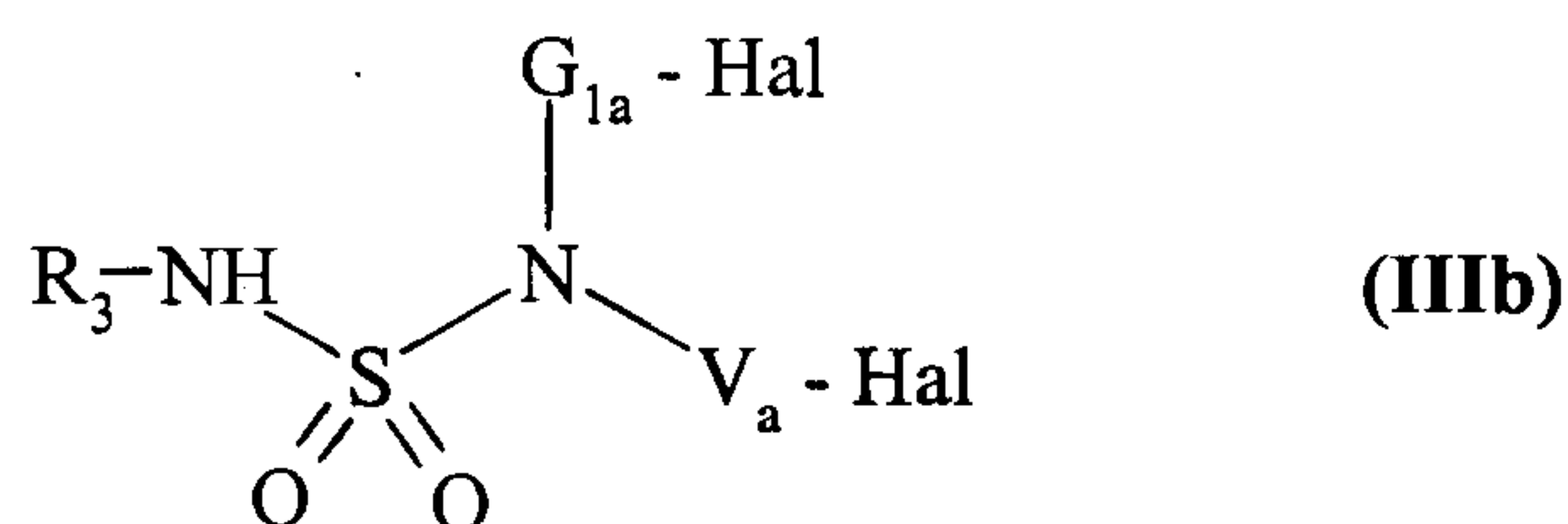
dans laquelle R_3 , G_{1c} , V, A, E, M et Y sont tels que définis précédemment,
 $\Rightarrow$ soit un composé de formule (IIa) :



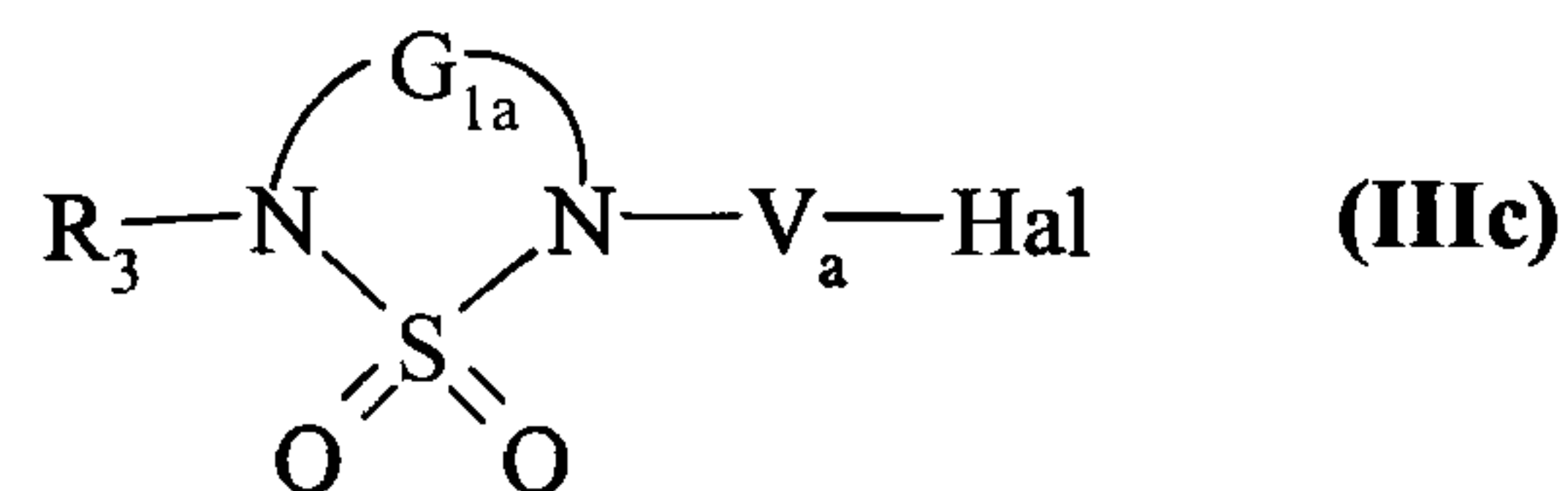
dans laquelle R_3 est tel que défini dans la revendication 1, que l'on fait réagir avec un composé de formule (IIIa) :



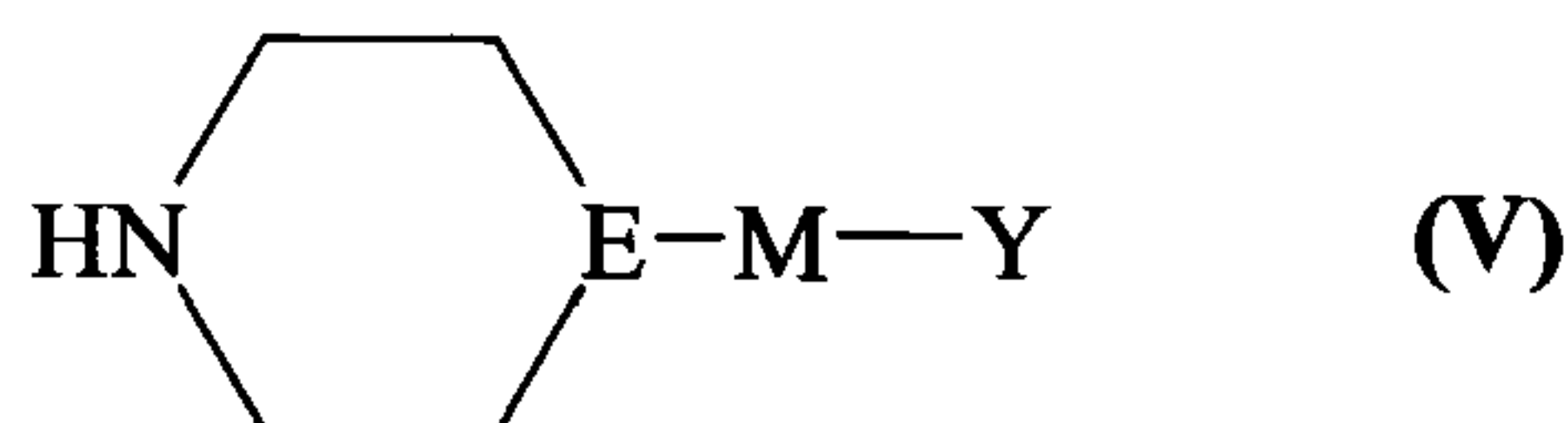
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, et G_{1a} et V_a sont tels que définis précédemment, pour conduire à un composé de formule (IIIb) :



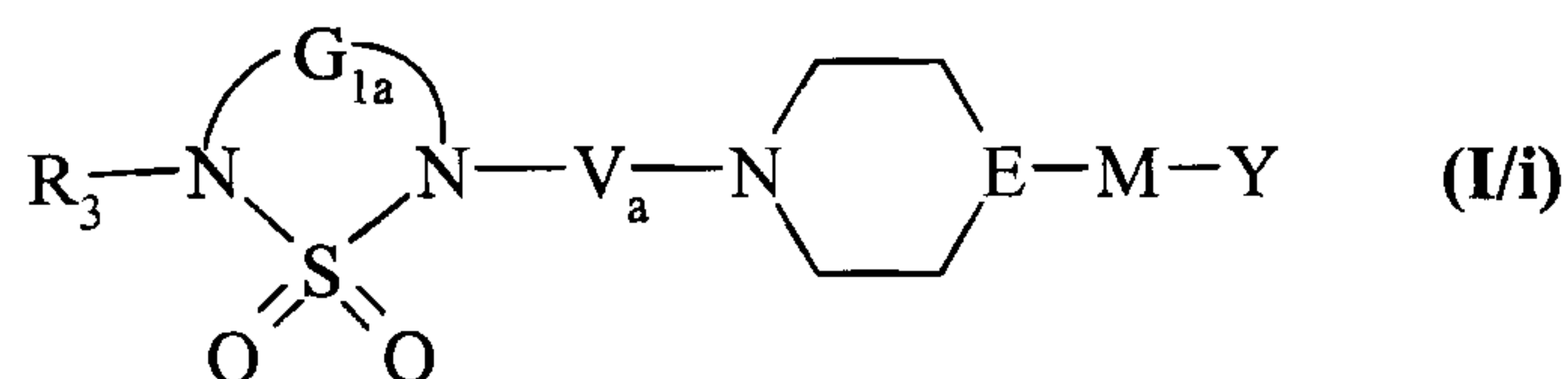
dans laquelle R_3 , G_{1a} , V_a et Hal sont tels que définis précédemment, qui est mis à réagir pour conduire à un composé de formule (IIIc) :



dans laquelle R_3 , G_{1a} , V_a et Hal sont tels que définis précédemment,
 composé de formule (IIIc) que l'on traite en condition basique avec un composé de formule (V) :

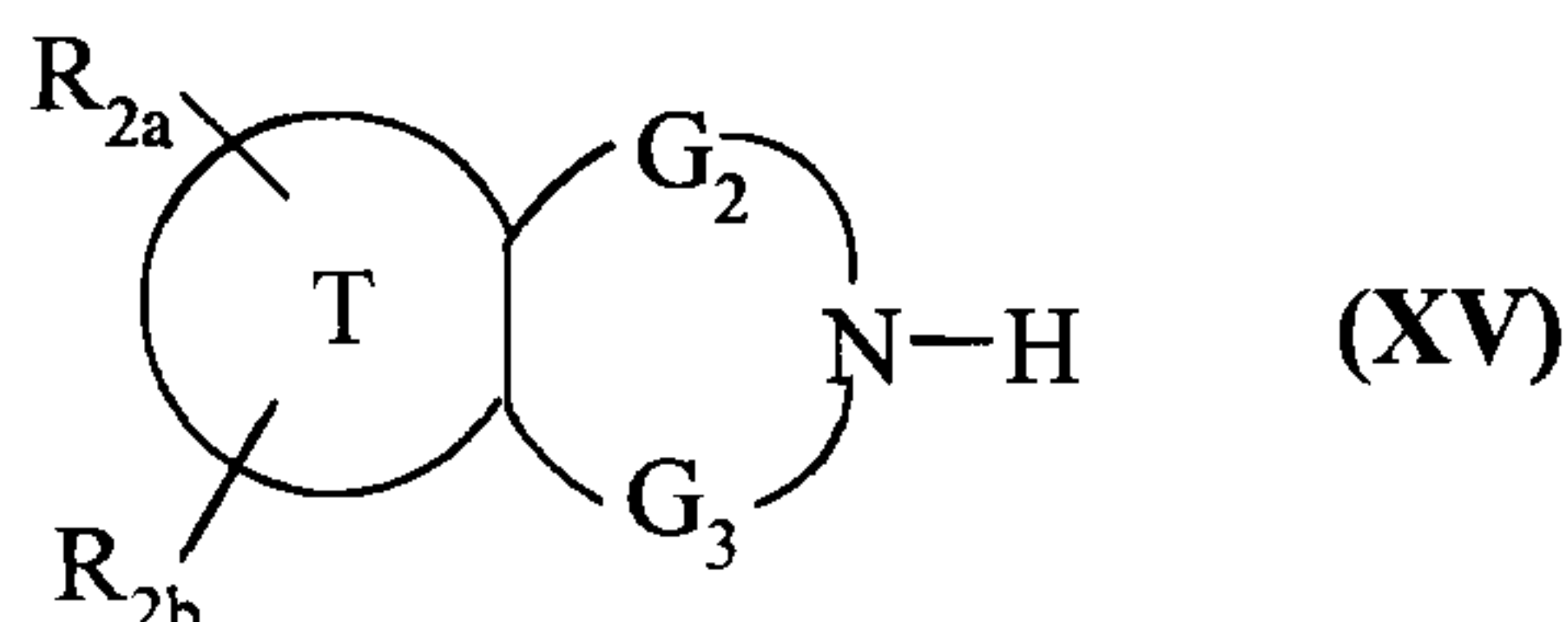


dans laquelle E, M et Y sont tels que définis dans la revendication 1, pour conduire à un composé de formule (I/i) :



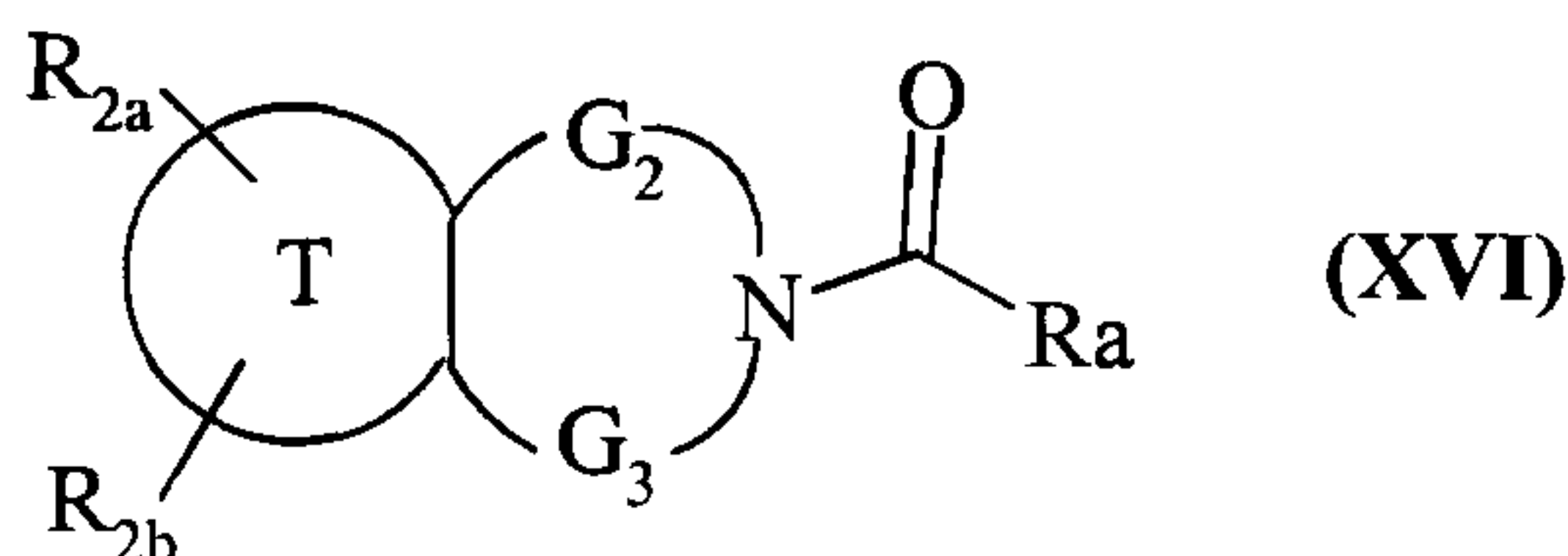
dans laquelle R_3 , G_{1a} , V_a , E , M et Y sont tels que définis précédemment,

$\Rightarrow$ soit un composé de formule (XV) :

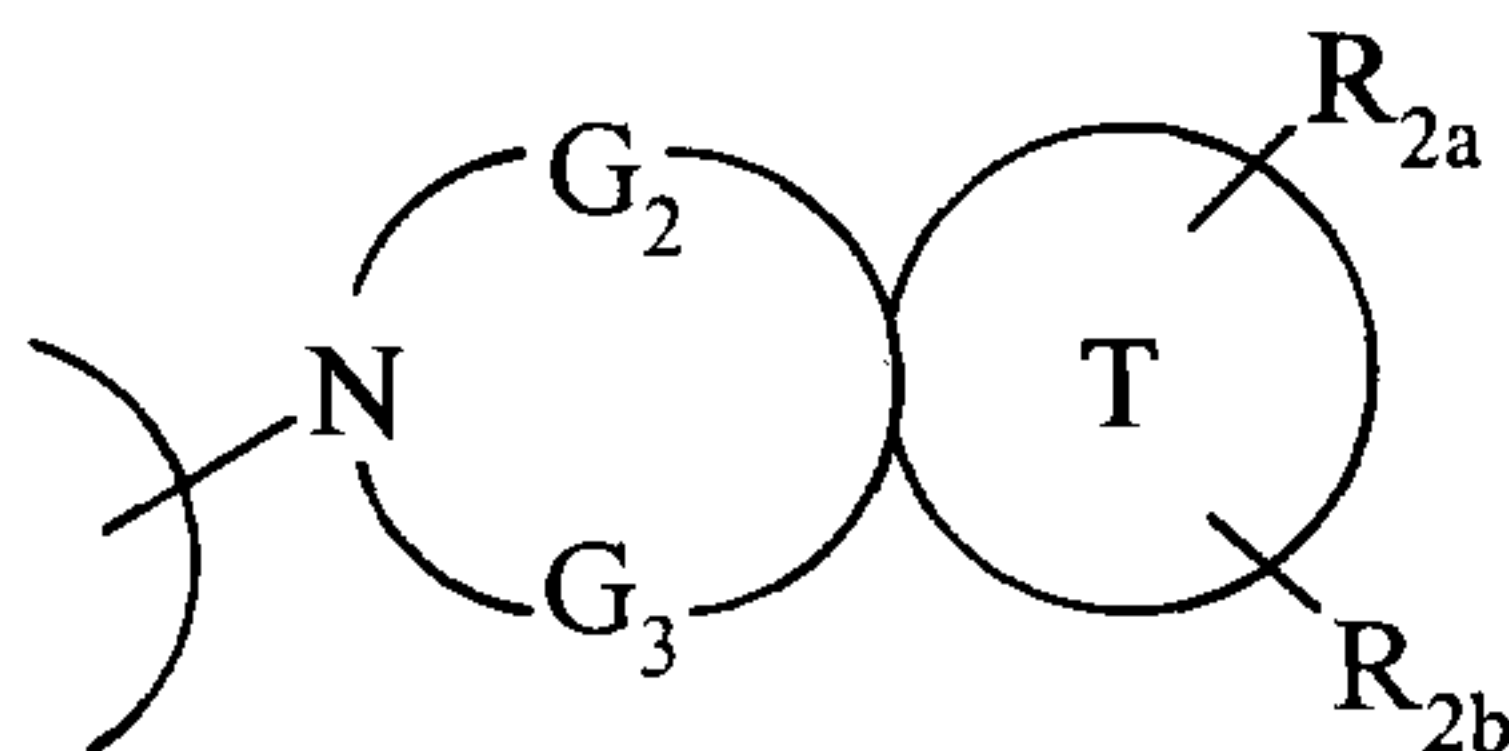


dans laquelle R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 et T sont tels que définis dans la revendication 1, que l'on traite :

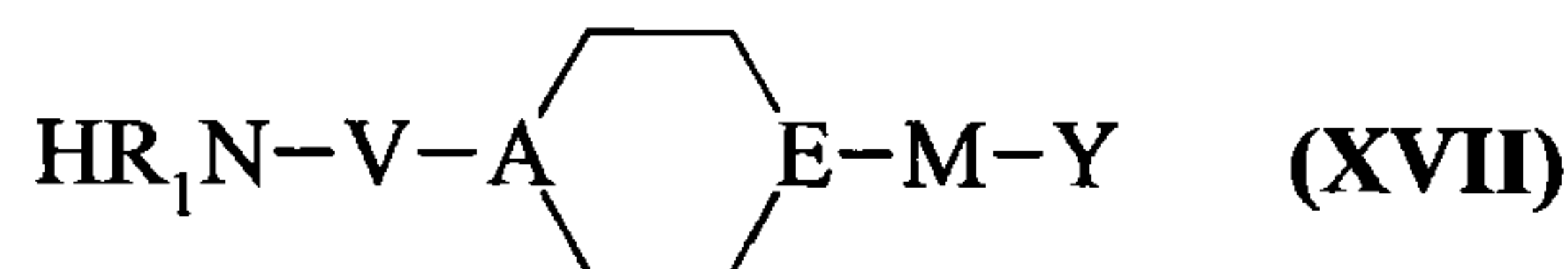
♦ soit par du diphosgène ou du triphosgène, en présence d'une base, soit par du di(1*H*-imidazol-1-yl)méthanone, pour conduire à un composé de formule (XVI) :



dans laquelle R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 et T sont tels que définis précédemment et R_a représente un atome de chlore, un groupement 1*H*-imidazol-1-yl ou un groupement de formule :

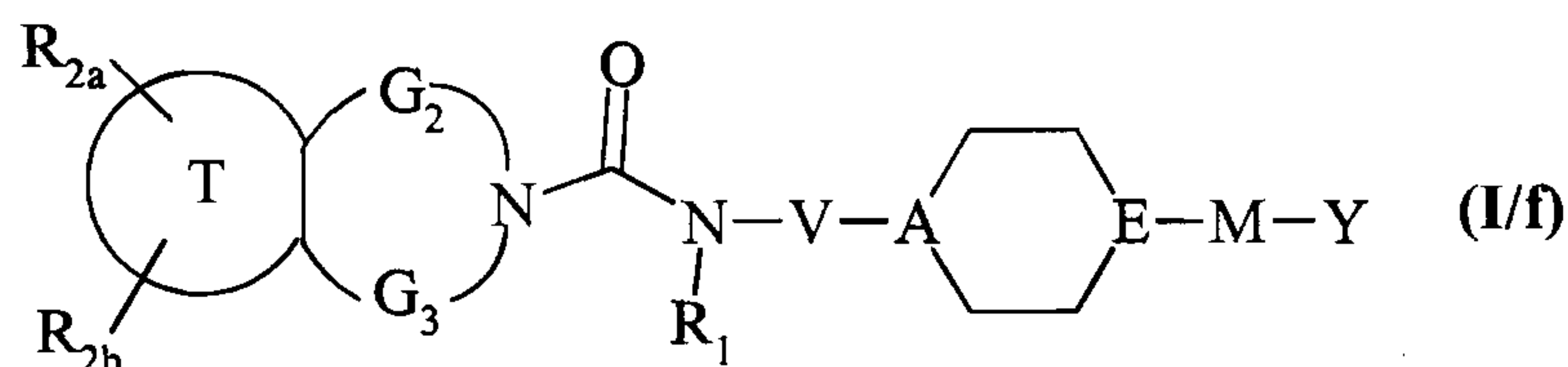


dans laquelle R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 et T sont tels que définis précédemment,
composé de formule (XVI) qui est mis à réagir avec un composé de formule (XVII) :



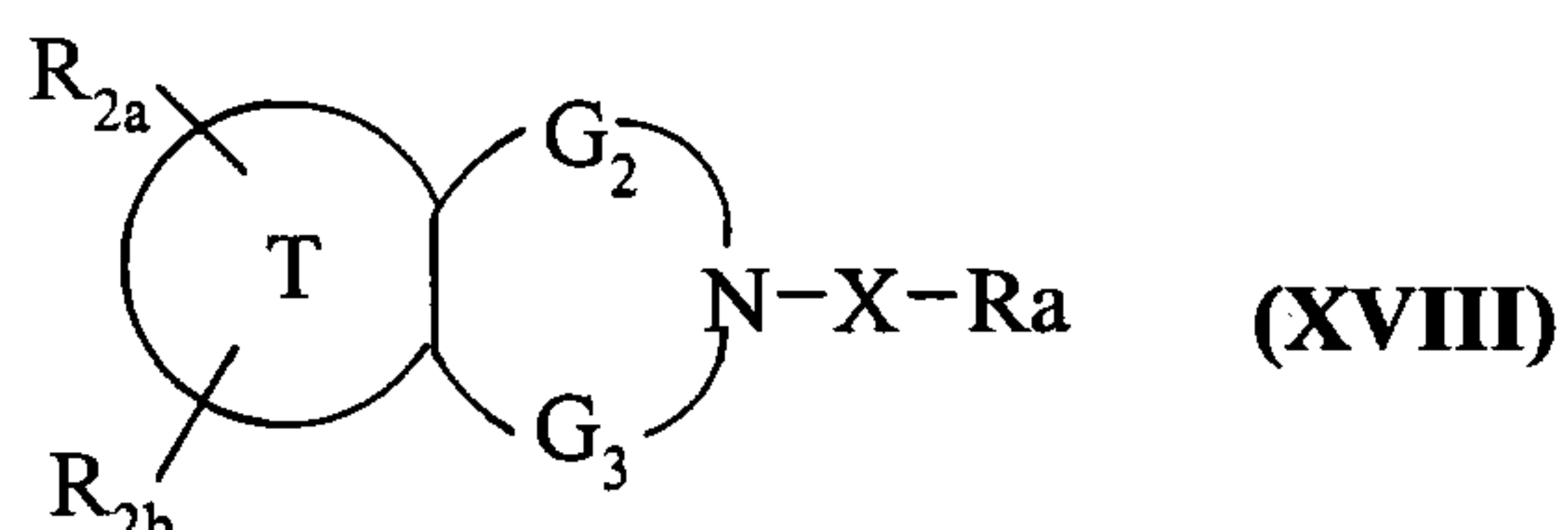
dans laquelle R_1 , V , A , E , M et Y sont tels que définis dans la revendication 1, pour conduire à un composé de formule (I/f) :

- 87 -

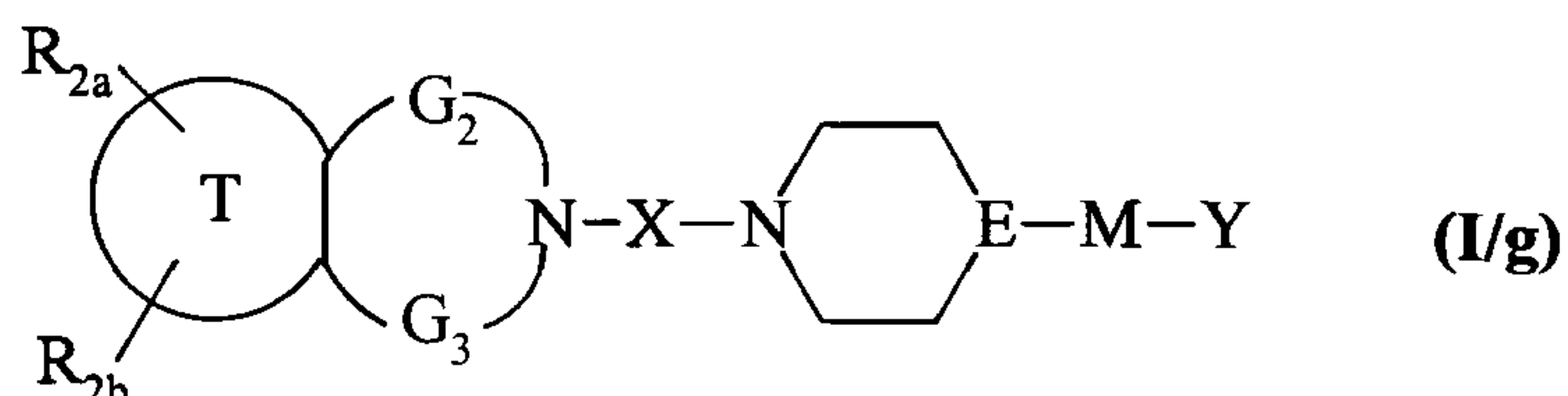


dans laquelle R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T , R_1 , V , A , E , M et Y sont tels que définis précédemment,

- ◆ par du diphosgène, du triphosgène, par du SO_2Cl_2 , du SOCl_2 , par du di(1*H*-imidazol-1-yl)méthanone ou par du di(1*H*-imidazol-1-yl)sulfonyle, en condition basique, pour conduire à un composé de formule (XVIII) :



dans laquelle R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T et X sont tels que définis dans la revendication 1, et R_a est tel que défini précédemment, qui est mis en présence d'un composé de formule (V) définie précédemment pour conduire à un composé de formule (I/g) :

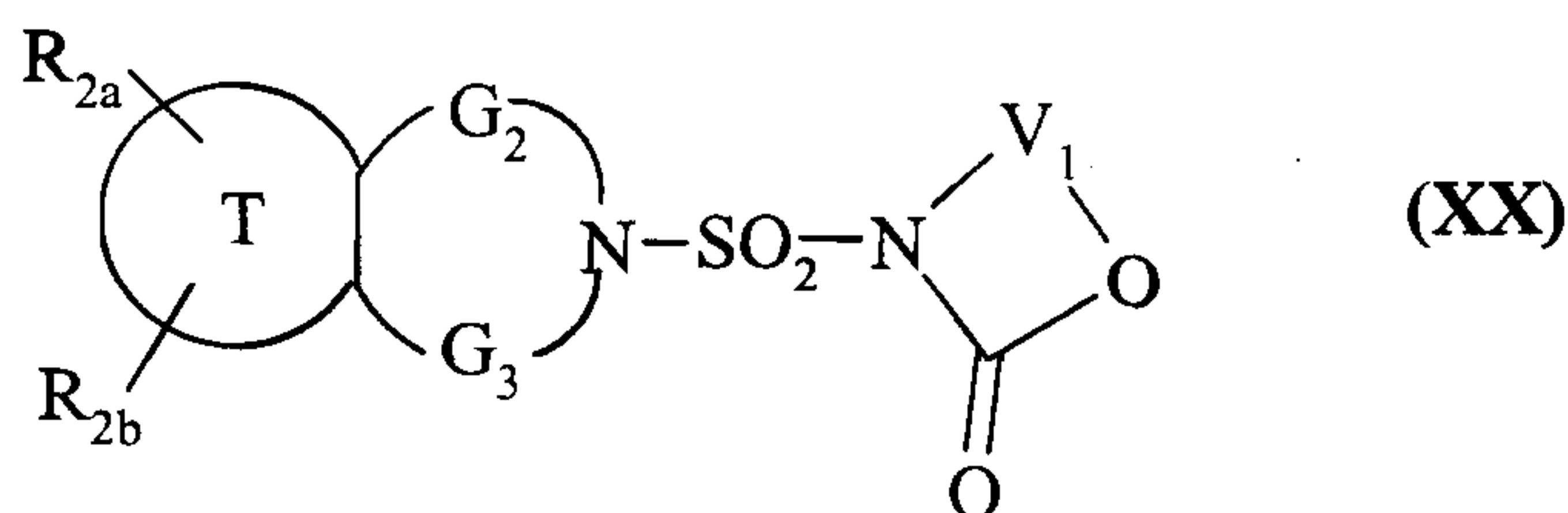


dans laquelle R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T , X , E , M et Y sont tels que définis précédemment,

- ◆ ou composé de formule (XV) que l'on fait réagir avec de l'isocyanate de chlorosulfonyle, en présence d'un composé de formule (XIX) :

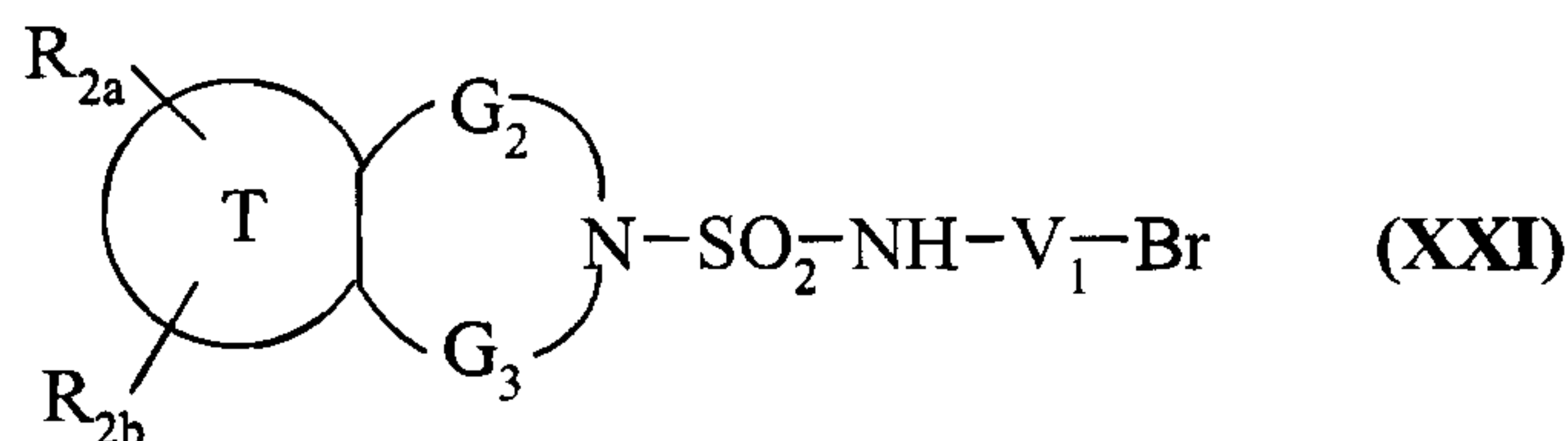


dans laquelle V_1 représente une chaîne alkylène en $\text{C}_2\text{-C}_6$ linéaire, et Hal représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, pour conduire à un composé de formule (XX) :

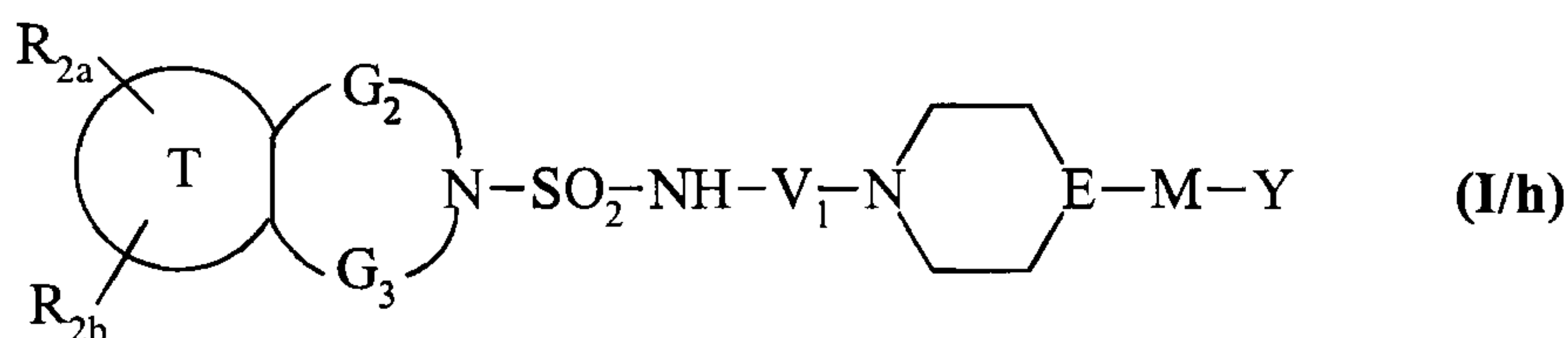


- 88 -

dans laquelle R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T , et V_1 sont tels que définis précédemment, qui est ensuite traité successivement par un hydroxyde de métal alcalin, puis par du tétrabromure de carbone en présence de triphénylphosphine, pour conduire à un composé de formule (XXI) :



dans laquelle R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T , et V_1 sont tels que définis précédemment, qui est mis à réagir avec un composé de formule (V) définie précédemment pour conduire à un composé de formule (I/h) :



dans laquelle R_{2a} , R_{2b} , G_2 , G_3 , T , V_1 , E , M et Y sont tels que définis précédemment,

les composés de formules (I/a) à (I/i) formant l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie le cas échéant, dont on sépare éventuellement les isomères, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs hydrates, solvates ou sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

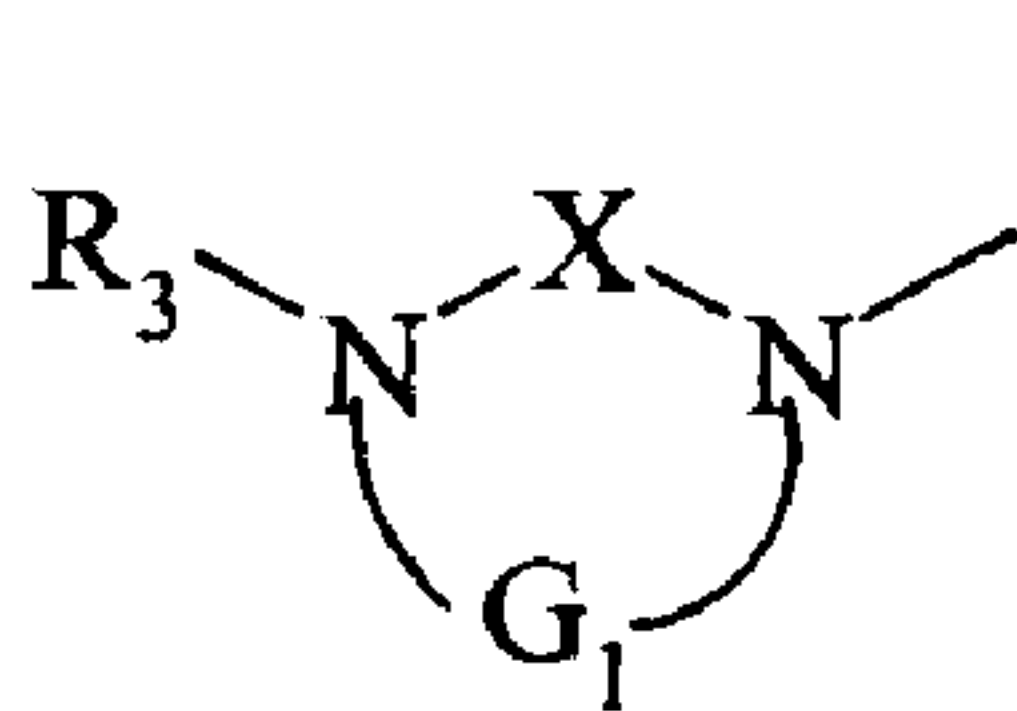
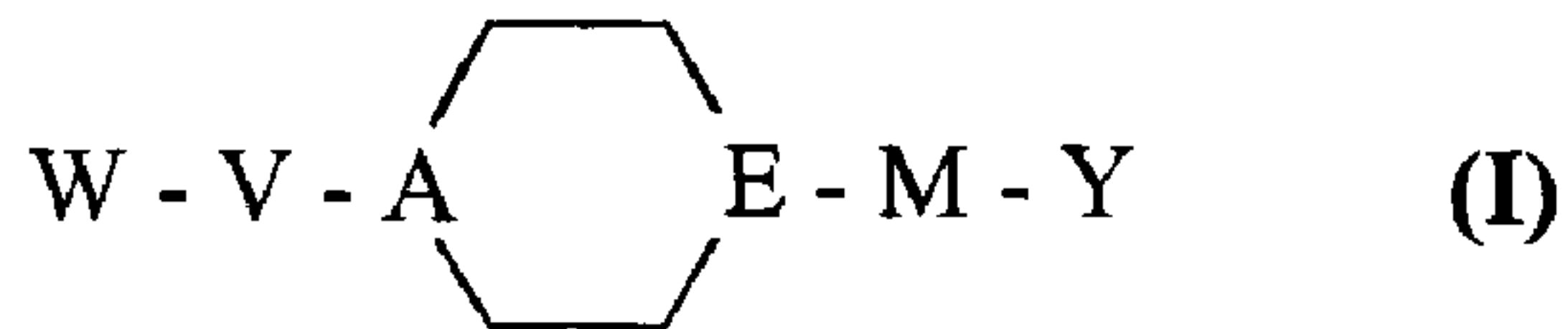
20. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, en association avec au moins un excipient ou véhicule inerte, non toxique et pharmaceutiquement acceptable.

21. Composition pharmaceutique selon la revendication 20, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement des maladies ou des conditions pathologiques dans lesquelles une dysfonction endothéliale est connue.

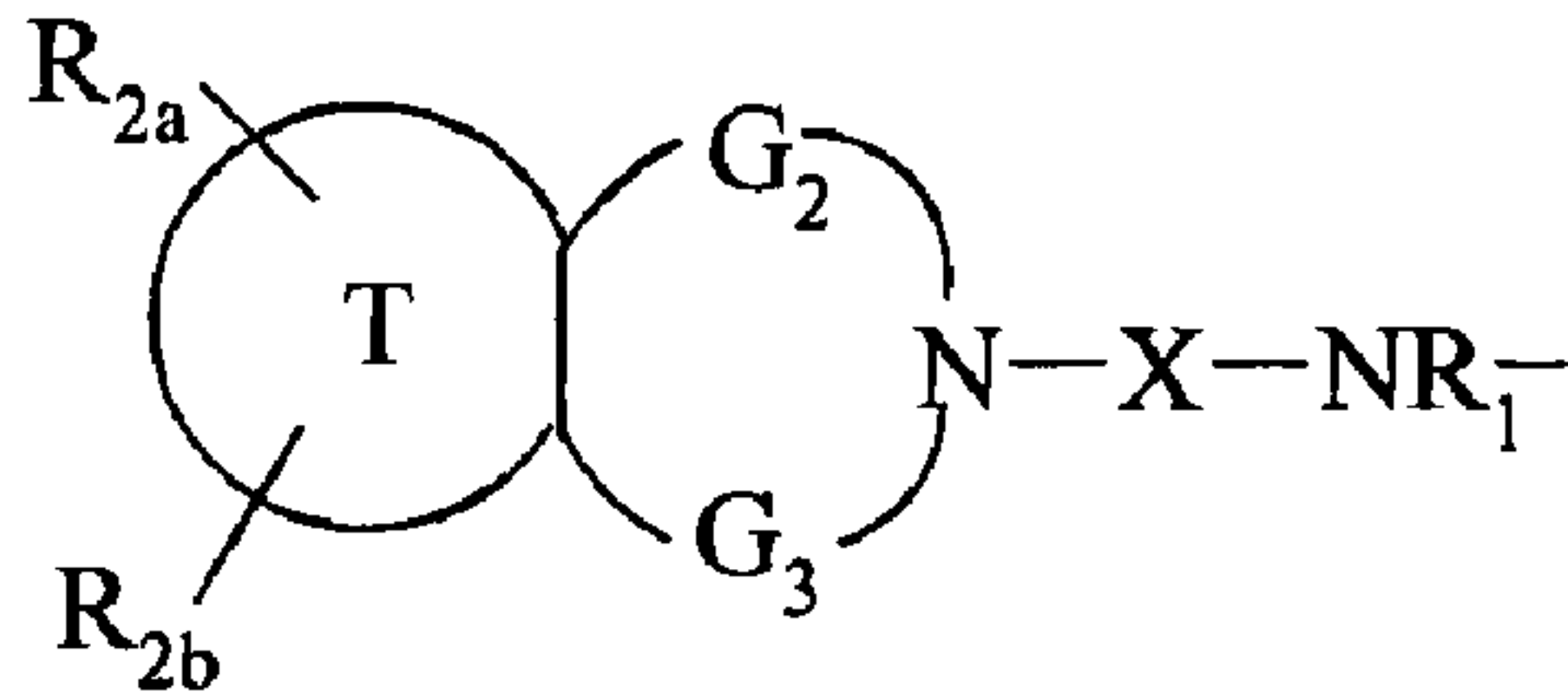
22. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, pour la fabrication d'un médicament utile dans le traitement des maladies ou des conditions pathologiques dans lesquelles une dysfonction endothéliale est connue.

23. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, pour la fabrication d'un médicament utile pour prévenir le développement, l'extension et les complications des lésions athéroscléreuses, pour prévenir les complications vasculaires après pontage vasculaire, dilatation vasculaire, reperméabilisation vasculaire et transplantation cardiaque, ou pour traiter l'ischémie myocardique ou périphériques, l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle pulmonaire.

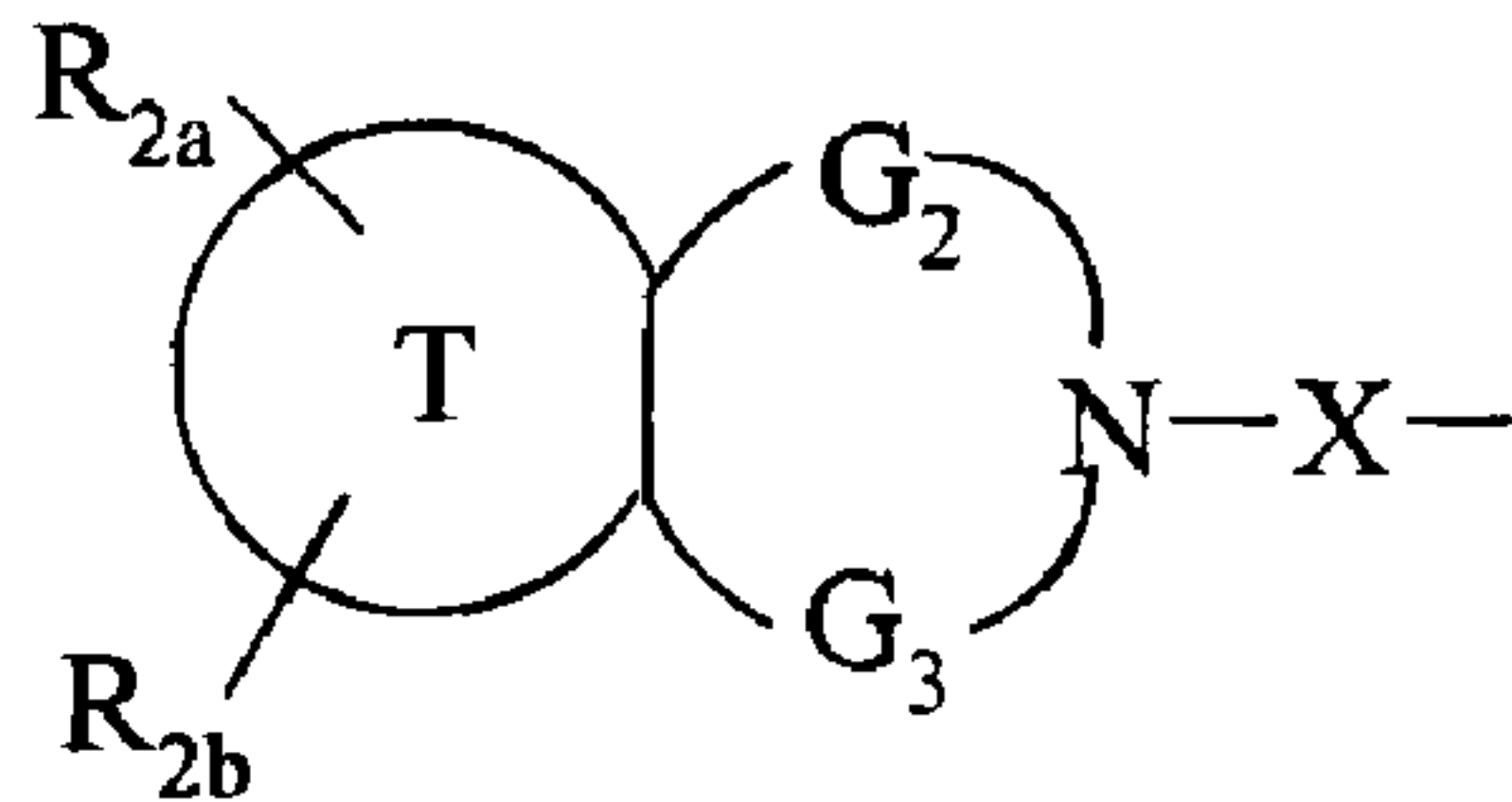
24. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, pour la fabrication d'un médicament utile pour prévenir le développement, l'extension et les complications des lésions athéroscléreuses chez les patients présentant un facteur de risque vasculaire.



(i)



(ii)



(iii)