

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 333/70, A61K 31/495, C07D 333/56, 209/12, 307/85, 409/12	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/41802 (43) Date de publication internationale: 27 décembre 1996 (27.12.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00853 (22) Date de dépôt international: 6 juin 1996 (06.06.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/06825 9 juin 1995 (09.06.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HALAZY, Serge [BE/FR]; 1, place des Barrys, F-81090 Lagarrigue (FR). LAMOTHE, Marie [FR/FR]; 10, place de l'Albinque, F-81100 Castres (FR). (74) Mandataires: MARTIN, J., J. etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AU, CA, JP, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: NOVEL HETEROAROMATIC PIPERAZINES FOR USE AS DRUGS (54) Titre: NOUVELLES PIPERAZINES HETEROAROMATIQUES UTILES COMME MEDICAMENTS (57) Abstract Novel piperazines derived from 1-hetero-indenes, a method for preparing same, pharmaceutical or therapeutical compositions containing such compounds, and their use as drugs, are disclosed. (57) Abrégé La présente invention se rapporte à de nouvelles pipérazines dérivées des 1-hétéro-indènes, ainsi qu'à leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques ou thérapeutiques les contenant et leur utilisation comme médicaments.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

« NOUVELLES PIPERAZINES HETEROAROMATIQUES UTILES COMME
MEDICAMENTS »

- 5 La présente invention se rapporte à de nouvelles
pipérazines dérivées des 1-hétéro-indènes, ainsi qu'à
leur procédé de préparation, les compositions
pharmaceutiques ou thérapeutiques les contenant et leur
utilisation comme médicaments.
- 10 La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un
neurotransmetteur et un neuromodulateur du système
nerveux central impliqué dans de nombreux processus
physiologiques et pathologiques. La sérotonine joue un
rôle important tant au niveau du système nerveux qu'au
15 niveau des systèmes cardiovasculaires et gastro-
intestinaux. Au niveau central, la sérotonine contrôle
des fonctions aussi variées que le sommeil, la
locomotion, la prise de nourriture, l'apprentissage et
la mémoire, les modulations endocriniennes, le
20 comportement sexuel, la thermorégulation. Dans la
moelle, la sérotonine joue un rôle important dans les
systèmes de contrôle des afférentes nociceptives
périphériques (cf. A. Moulignier, Rev. Neurol. (Paris),
150,3-15,1994).
- 25 La sérotonine peut jouer un rôle important dans
divers types de conditions pathologiques tels que
certains désordres psychiatriques (anxiété, dépression,
agressivité, attaques de panique, désordres compulsifs
obsessionnels, schizophrénie, tendance au suicide),
30 certains désordres neurodégénératifs (démence de type
Alzheimer, Parkinsonisme, chorée de Huntington),
l'anorexie, la boulimie, les troubles liés à
l'alcoolisme, les accidents vasculaires cérébraux, la
douleur, la migraine, ou encore les céphalées diverses
35 (R. Glennon, Neurosci. Biobehavioral Reviews,
14,35,1990).

De nombreuses études pharmacologiques récentes ont
mis en évidence la diversité des récepteurs de la

sérotonine ainsi que leur implication respective dans ses divers modes d'action (cf. E. Zifa, G. Fillion, Pharm Reviews, 44,401, 1992 ; S. Langer, N. Brunello, G. Racagni, J. Mendelevicz, "Serotonin receptor subtypes: pharmacological significance and clinical implications", Karger Ed. (1992) ; B.E. Leonard, Int. Clin. Psycho-pharmacology, 7,13-21 (1992) ; R.W. Fuller; J. Clin. Psychiatry, 53,36-45 (1992) ; D.G. Grahame-Smith, Int. Clin. Psychopharmacology, 6, suppl.4, 6-13, (1992). Ces récepteurs sont subdivisés principalement en 4 grandes classes (5HT₁, 5HT₂, 5HT₃ et 5HT₄) qui comportent elles-mêmes des sous-classes telles que les récepteurs 5HT₁ qui sont divisés principalement en 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D} (cf. G.R. Martin, P.A. Humphrey, Neuropharmacol., 33,261, 1994 ; P.R. Saxena, Exp. Opin. Invest. Drugs, 3(5), 513, 1994). Les récepteurs 5HT_{1D} renferment eux-mêmes plusieurs sous-types de récepteurs ; c'est ainsi que les récepteurs 5HT_{1D} α et 5HT_{1D} β ont été clonés puis identifiés chez l'homme (cf. par exemple E. Hamel et coll., Mol. Pharmacol.,44,242, 1993 ; G.W. Rebeck et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91,3666, 1994). Par ailleurs, il a été démontré récemment que les auto-récepteurs 5HT_{1B} chez les rongeurs et 5HT_{1D} chez les autres espèces étaient capables de contrôler la libération de sérotonine dans les terminaisons nerveuses (cf. M. Briley, C. Moret, Cl. Neuropharm. 16,387, 1993 ; B.E. Léonard, Int. Clin. Psychopharmacol., 9,7, 1994) ainsi que la libération d'autres neurotransmetteurs tels que la norepinéphrine, la dopamine ou l'acétylcholine (M. Harrington, J. Clin. Psychiatry,53,10, 1992).

Les composés ayant une activité antagoniste sélective au niveau des récepteurs 5HT_{1D} centraux tels que les composés nouveaux décrits dans la présente invention peuvent donc exercer un effet bénéfique sur des sujets souffrant de troubles du système nerveux central. En particulier, de tels composés trouvent leur utilité dans le traitement des troubles de la

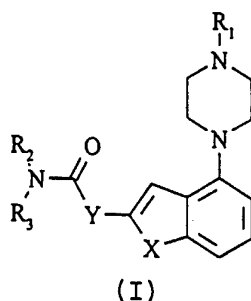
locomotion, de la dépression, de l'anxiété, des
attaques de panique, l'agoraphobie, les désordres
compulsifs obsessionnels, les désordres de la mémoire
incluant la démence, l'amnésie, et les troubles de
5 l'appétit, les dysfonctionnements sexuels, la douleur,
la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson. Les
antagonistes 5HT_{1D} trouvent également leur utilité dans
le traitement des désordres endocriniens tels que
l'hyperprolactinémie, le traitement des vasospasmes, de
10 l'hypertension et des désordres gastro-intestinaux dans
lesquels interviennent des changements au niveau de la
motilité et de la sécrétion.

Les composés selon la présente invention sont des
antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs
15 5HT_{1D} et plus particulièrement des récepteurs récemment
identifiés comme 5HT_{1Dα} et 5HT_{1Dβ} chez l'homme et de
ce fait trouvent leur utilité, seuls ou en association
avec d'autres molécules, comme médicaments et plus
particulièrement comme moyens thérapeutiques pour le
20 traitement tant curatif que préventif de désordres liés
à la sérotonine.

L'état antérieur de la technique dans ce domaine
est illustré notamment par les brevets européens EP-
0533266, EP-0533267 et EP-0533268, GB-2273930, WO-
25 9415920, GB-2276160, GB-2276161, GB-2276162, GB-
2276163, GB-2276164, GB-2276165, WO-9504729, WO-
9506044, F 9408981 qui décrivent de nouveaux dérivés de
benzanilides comme antagonistes 5HT_{1D}, les publications
récentes qui décrivent le GR 127,935 comme antagoniste
30 5HT_{1D} (cf. M. Skingle et coll., J. of Psychopharm.
8(1),14, 1994 ; S. Starkey, M. Skingle,
Neuropharmacol., 33,393, 1994), les demandes de brevet
WO-9415916, F 9313875, WO-9506637, WO-9415919 et WO-
9413659 qui décrivent des pipérazines dérivées d'indole
35 comme agonistes ou antagonistes sérotoninergiques et la
demande de brevet WO-9406789 qui décrit des pipérazines
dérivées de benzothiophène comme ligands 5HT_{1A}-5HT_{1D}.

Les dérivés de la présente invention se distinguent de l'art antérieur non seulement par leur structure chimique originale qui les distingue sans ambiguïté des dérivés précédemment décrits mais également par leur
 5 profil biologique original, en particulier en ce qui concerne leur sélectivité pour les sous-types de récepteurs de la sérotonine ($5HT_{1D\alpha}$ et β) et leur activité antagoniste.

La présente invention concerne des dérivés de
 10 formule générale (I):



15 dans laquelle,

R_1 représente H ou un alkyle en C_1 à C_6 ,

X représente O, S, NR'_1 où R'_1 représente H, ou un alkyle en C_1 à C_6 ,

Y peut être omis ou représenter $-Y_1-$, $-(CH_2)_n-Y_1-$, $-Ar-$
 20 $-Y_1-$, $-(CH_2)_n-NHCO-$, $-Ar-NHCO-$ ou $-CH(R_4)NHCO$
 avec $Y_1 = -O(CH_2)_m-$ ou $-NH(CH_2)_m-$

m et n représentent indépendamment un nombre entier compris entre 1 et 6,

R_2 , R_3 identiques ou différents représentent H, un
 25 alkyle, un cycloalkyle, un aryle, un arylalkyle pouvant être diversement substitués,

ou, R_2 et R_3 , pris ensemble, forment un cycle avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, notamment un cycle choisi dans le groupe comprenant une azétidine,
 30 une pyrrolidine, une pipéridine, une pipérazine, une morpholine, une azétidinone, une pyrrolidinone, une pipéridinone, ce cycle pouvant être diversement substitué par un ou plusieurs résidus choisis dans le

- groupe comprenant R_5 , OR_5 , OH , CN , NO_2 , COR_5 , $CONHR_5$, $NHCONHR_5$, NHR_5 , $NHCOR_5$, CHO , CO_2R_5 , SR_5 , CF_3 , Cl , Br , F et I dans lesquels R_5 représente une unité choisie dans le groupe comprenant un alkyle linéaire ou ramifié
- 5 comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un cycloalkyle comprenant de 3 à 8 atomes de carbone et un aryle ou un arylalkyle dans lesquels aryle représente notamment un phényl ou un naphthyle, pouvant être diversement substituée par un ou plusieurs résidus, en particulier
- 10 un résidu choisi dans le groupe comprenant un fluor, un brome, un chlore, un alkyle, un radical OCH_3 et CF_3 , R_4 représente un alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone, un aryle ou un arylalkyle pouvant être substitué par un hydroxyle, une amine, un
- 15 thiol, un thiométhyle avec la restriction que, lorsque Y est omis et que X représente S , alors R_2 et R_3 forment obligatoirement une pipérazine, pouvant être diversement substituée avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés,
- 20 et leurs sels, hydrates, solvates et bioprécurseurs physiologiquement acceptables pour leur usage thérapeutique, ainsi que leurs isomères géométriques et optiques ou leurs mélanges en toutes proportions et sous forme racémique.
- 25 Parmi les sels physiologiquement acceptables des composés de formule générale (I) sont inclus les sels obtenus par addition d'acides organiques ou inorganiques tels que les chlorohydrates, bromhydrates, sulfates, phosphates, benzoates, acétates, naphthoate,
- 30 p-toluènesulfonates, méthanesulfonates, sulphamates, ascorbates, tartrates, citrates, oxalates, maléates, salicylates, fumarates, succinates, lactates, glutarates, glutaconates. De préférence, ces sels sont choisis dans le groupe comprenant les chlorhydrates,
- 35 les bromhydrates, les sulfates, les méthanesulfonates, les fumarates, les maléates ou succinates.

L'expression "bioprécurseurs" telle qu'elle est utilisée dans la présente invention s'applique à des composés dont la structure diffère de celle des composés de formule (I) mais qui, administrés à un animal ou à un être humain, sont convertis dans l'organisme en un composé de formule (I).

Avantageusement, dans les composés de formule I selon l'invention, R_2 et R_3 ainsi que l'atome d'azote auquel ils sont attachés forment un cycle, notamment une pipérazine ou une pipéridine, cycle substitué par un résidu aryle ou arylalkyle.

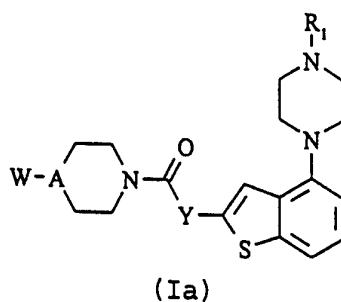
Les composés selon l'invention présentent en outre de préférence, comme groupe R_1 , un méthyle.

Parmi les atomes X pouvant être considérés, on préfère S. Par ailleurs, on préférera omettre Y.

Avantageusement, lorsque Y n'est pas omis, on le choisit parmi le groupe comprenant $-Y_1-$, $-(CH_2)_n-Y_1-$ et $Ar-Y_1-$.

Plus avantageusement encore, Y représente $-(CH_2)_n NHCO$ ou $-Ar-NHCO-$.

Une classe particulièrement appréciée de composés de formule (I) correspond aux composés de formule (Ia), c'est-à-dire :

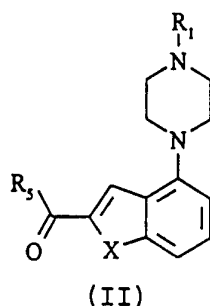


dans laquelle R_1 et Y sont définis comme dans la formule (I), A représente N ou CH et W représente un reste aromatique (tel qu'un phényle, phénalkyle,

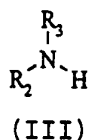
naphtyle, tétrahydronaphtyle) pouvant être diversement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un éther, un thioéther, un nitrile, un nitro, une amine et ses dérivés carbamates, urée, sulfonamide et amide, un carbonyle y compris une cétone, une amide, un carbamate ou une urée, un trifluorométhyle, une sulfone ou une sulfonamide.

Les composés de la présente invention de formule générale (I) peuvent être préparés par différentes méthodes et techniques qui seront notamment dépendantes de la nature de X, Y, R₁, R₂ et R₃.

Les composés de formule (I) dans laquelle Y est omis sont préparés par condensation d'un intermédiaire de formule (II):



dans laquelle R₁ et X sont définis comme précédemment et R₅ représente OH, O-alkyle, Cl ou le groupe R₅CO représente toute forme activée dérivée d'un acide carboxylique propice à la préparation d'une amide, avec une amine de formule (III):

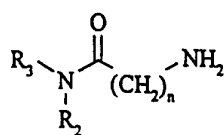


dans laquelle R₂ et R₃ sont définis comme dans la formule (I) par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de métier pour préparer une amide par condensation d'une amine avec un dérivé d'acide

carboxylique. Les conditions expérimentales pour réaliser cette condensation seront déterminées en fonction de la nature des substituants R_2 et R_3 et surtout de la nature de R_5 . C'est ainsi, et à titre d'exemple que cette condensation peut être réalisée à partir d'un ester carboxylique de formule II (dans laquelle R_5 représente un O-alkyle tel que par exemple un éthyloxy) avec une amine de formule (III) en présence de triméthylaluminium dans un solvant aprotique anhydre tel que le dichlorométhane ou le toluène.

A titre d'exemple complémentaire, cette condensation peut également être réalisée à partir d'une amine de formule (III) et d'un chlorure d'acide de formule (II) dans laquelle $R_5 = Cl$, en présence d'une base organique ou inorganique telle que la pyridine, la DiPEA, la DMAP, le DBU, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ou Na_2CO_3 dans un solvant anhydre aprotique polaire tel que le THF, la DME, le dichlorométhane, à une température comprise entre $-20^\circ C$ et $40^\circ C$. La préparation des composés de la présente invention de formule générale (I) dans laquelle Y est omis peut également être réalisée par condensation d'une amine de formule (III) avec un ester activé de formule (II) selon les méthodes et techniques bien connues pour ce type de transformation.

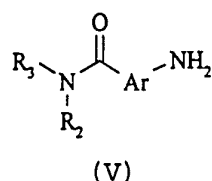
Les composés de formule générale (I) dans laquelle Y représente $-(CH_2)_n-NHCO-$ sont également préparés par formation d'une liaison amide à partir d'un intermédiaire de formule (II) dans laquelle R_1 , X et R_5 sont définis comme précédemment et une amine de formule (IV):



(IV)

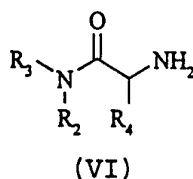
dans laquelle R_2 , R_3 et n sont définis comme précédemment, par les méthodes et techniques préalablement décrites pour la condensation de (II) avec (III).

- 5 De même, les composés de formule générale (I) dans laquelle Y représente $-\text{Ar}-\text{NHCO}-$ sont également préparés par formation d'une liaison amide à partir d'un intermédiaire de formule (II) dans laquelle R_1 , X et R_5 sont définis comme précédemment avec une aniline de
10 formule (V):



- 15 dans laquelle R_2 , R_3 et Ar sont définis comme précédemment, par les méthodes et techniques préalablement décrites pour la condensation de (II) avec (III).

- 20 Les composés de formule générale (I) dans laquelle Y représente $-\text{CH}(\text{R}_4)-\text{NHCO}-$ sont préparés par condensation d'un intermédiaire de formule (II) dans laquelle R_1 , X et R_5 sont définis comme précédemment avec un dérivé d'acide aminé de formule générale (VI):

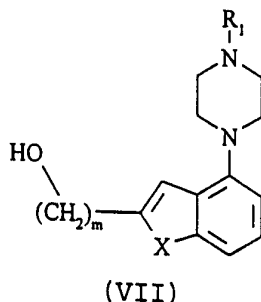


25

- dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont définis comme précédemment, par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de métier pour préparer une amide
30 par condensation d'une amine avec un dérivé d'acide carboxylique comme illustré précédemment pour la condensation des intermédiaires (II) et (III).

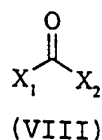
Dans le cas particulier des composés de formule générale (I) dans laquelle Y représente $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$, une

méthode de synthèse particulièrement appréciée consiste à condenser un alcool de formule générale (VII):



dans laquelle R_1 , X , et m sont définis comme précédemment et une amine de formule (III) dans laquelle R_2 et R_3 sont définis comme précédemment avec un dérivé de formule générale (VIII):

10



15 dans laquelle X_1 et X_2 , identiques ou différents représentent chacun un groupe partant tel qu'un halogène (en particulier le chlore), un groupe O-alkyle (en particulier le groupe OCCl_3), un groupe O-aryl (en particulier le groupe O-pyridyl), un groupe succinimyle, phtalyle ou imidazolyle. La méthode de la présente invention comprend également l'utilisation de précurseurs ou analogues bien connus des réactifs de formule générale (VIII). C'est ainsi et à titre d'exemple que la condensation des intermédiaires (III) et (VII) avec le phosgène peut être avantageusement effectuée à l'aide de diphosgène ou de triphosgène selon une procédure bien connue de l'homme de l'art.

20

25

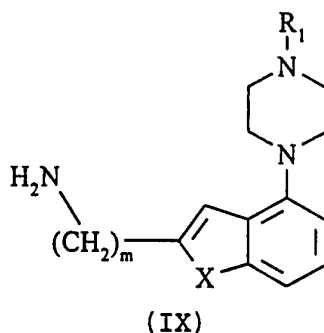
Les méthodes et techniques choisies pour la mise en oeuvre de la préparation des composés de formule (I) dans laquelle Y représente $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$ par condensation des dérivés de formules (III) et de dérivés de formule (VII) avec un réactif de formule (VIII) telles que le

30

choix de l'ordre des réactifs, les temps de réaction, l'isolation et/ou la purification des intermédiaires, la température de la réaction à différentes étapes de la condensation, la nature du ou des solvants, la présence de co-réactifs (tels qu'une base organique ou inorganique, par exemple une amine tertiaire) ou de catalyseurs seront déterminés essentiellement par la nature du réactif VIII (choix de X_1 et X_2).

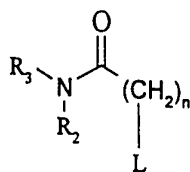
C'est ainsi qu'une méthode particulièrement appréciée pour la préparation de dérivés de formule (I) dans laquelle Y représente $-O-(CH_2)_n-$ consiste à faire réagir le dipyridyl carbonate (préparé selon Tet. Lett. 32,4251, 1991) avec un alcool de formule (VII) en présence de triéthylamine dans un solvant tel que le dichlorométhane, puis avec une amine de formule (III), en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane.

De la même façon, les composés de formule (I) dans laquelle Y représente $-NH-(CH_2)_m-$ peuvent également être préparés par condensation d'une amine de formule (III) et d'une amine de formule (IX):



dans laquelle R_1 , X et m sont définis comme précédemment avec un dérivé de formule générale (VIII) dans laquelle X_1 et X_2 sont décrits comme précédemment selon les méthodes bien connues pour préparer une urée disymétrique à partir de deux amines différentes.

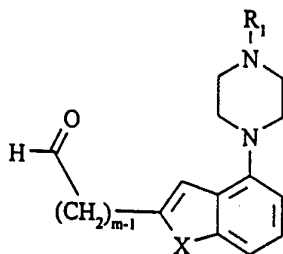
Les composés de formule (I) dans laquelle Y représente $(CH_2)_n-O-(CH_2)_m$ sont préparés par condensation d'un alcool de formule VII dans laquelle R_1 , X et m sont définis comme précédemment avec un électrophile de formule générale X:



(X)

dans laquelle R_2 , R_3 et n sont définis comme précédemment et L représente un groupe partant tel qu'un halogène (chlore, iode ou brome) ou encore un mésylate, un tosylate ou un triflate. Cette réaction de substitution nucléophile est réalisée dans un solvant polaire (DMF, DMSO, THF, DME, $t\text{BuOH}$) en présence d'une base organique ou inorganique à une température comprise entre 20°C et 100°C .

Les composés de formule (I) dans laquelle Y représente $(\text{CH}_2)_n\text{NH}-(\text{CH}_2)_m$ sont préparés par les méthodes bien connues de l'homme de l'art pour synthétiser une amine secondaire par une réaction appelée amination réductrice et qui consiste à condenser un aldéhyde de formule générale (XI):



(XI)

dans laquelle R_1 , X et m sont définis comme précédemment avec une amine de formule (IV) dans laquelle R_2 , R_3 et n sont définis comme précédemment, en présence d'un agent réducteur tel que par exemple NaBH_4 ou NaBH_3CN dans un solvant polaire aprotique tel que l'éthanol à une température comprise entre -20°C et 60°C .

Les composés de formule (I) dans laquelle Y représente $-\text{Ar}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m$ sont préparés par la même technique d'amination réductrice que celle mentionnée précédemment, à partir de l'aldéhyde (XI) et d'une

aniline de formule générale (V) dans laquelle R_2 , R_3 et Ar sont définis comme précédemment.

Les esters intermédiaires de formule générale (II) dans laquelle R_5 représente un reste O-alkyle sont
5 préparés par les méthodes préalablement décrites (demandes de brevet WO-94/15919, WO-94/13659 et WO-9406789). Les acides carboxyliques II ($R_5 = OH$), les chlorures d'acide II ($R_5 = Cl$) ainsi que les esters activés répondant à la formule II propices à la
10 formation d'une amide par condensation avec une amine sont préparés à partir des esters correspondants par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art pour ce type de transformation.

Les dérivés d'alcool de formule générale (VII) sont
15 préparés à partir des esters de formule générale (II) par des méthodes et techniques qui dépendent essentiellement de la nature de m. C'est ainsi que les intermédiaires de formule (VII) dans laquelle $m = 1$ sont obtenus directement par réduction de la fonction
20 ester d'intermédiaires de formule (II) dans laquelle R_5 représente un reste O-alkyle au moyen d'hydrures d'aluminium ou de bore, tel que par exemple $LiAlH_4$ dans un solvant anhydre tel que l'éther ou le THF à une température comprise entre $-15^\circ C$ et $60^\circ C$. Les
25 intermédiaires de formule (VII) dans laquelle m représente deux sont préparés à partir d'un intermédiaire de formule (VII) dans laquelle m représente un par substitution de l'alcool par un cyanure (CN) selon les méthodes et techniques bien
30 connues pour ce type de transformation et qui peuvent faire appel à la transformation préalable du substituant hydroxyle en groupe partant tel qu'un halogène (chlore, iode ou brome), un mésylate, un triflate ou un tosylate, suivi de l'hydrolyse du
35 nitrile ainsi formé en acide carboxylique et réduction subséquente de cet acide (ou d'un ester dérivé de cet acide) au moyen par exemple d'un hydrure d'aluminium tel que $LiAlH_4$. Cette séquence de réaction qui

représente une homologation peut être répétée pour conduire aux intermédiaires de formule (VII) dans laquelle $m > 2$.

Les amines primaires de formule générale (IX) sont
5 préparées à partir des alcools de formule (VII) par une
séquence de réactions qui comprend la transformation de
cet alcool intermédiaire en groupe partant (Cl, Br, I,
OTos, OMes, OTf), la condensation avec un azoture ou un
10 phtalimide de sodium ou de potassium et enfin la
transformation de l'intermédiaire (azide ou phtalimide)
ainsi formé en amine primaire (par réduction s'il
s'agit d'un azide, par réaction avec l'hydrazine ou
l'éthanolamine s'il s'agit d'un phtalamide). Une
méthode alternative mais particulièrement appréciée de
15 préparation des amines intermédiaires de formule (IX)
consiste à réaliser une amination réductrice avec un
aldéhyde intermédiaire de formule (XI). Une autre
méthode particulièrement appréciée consiste à réduire
les nitriles intermédiaires appropriés (qui ont été
20 décrits précédemment comme intermédiaires de synthèse
des alcools de formule VII) par hydrogénation
catalytique.

Les aldéhydes de formule générale (XI) sont
préparés par réduction ménagée des esters
25 correspondants (qui ont été décrits comme précurseurs
des alcools de formule VII) en utilisant des hydrures
d'aluminium ou de bore tel que par exemple l'hydrure de
di-isobutylaluminium dans un solvant tel que le THF à
une température comprise entre - 80°C et 0°C.

30 On comprendra que dans certaines réactions ou
suites de réactions chimiques qui conduisent à la
préparation de composés de formule générale (I) il soit
nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes
sensibles éventuels dans les intermédiaires de synthèse
35 afin d'éviter des réactions secondaires indésirables.
Ceci peut être réalisé par l'utilisation (introduction
et déprotection) des groupes protecteurs conventionnels
tels que ceux décrits dans "Protective Groups in

Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994. Les groupes protecteurs appropriés seront donc introduits et enlevés lors de l'étape la plus
5 appropriée pour ce faire et en utilisant les méthodes et techniques décrites dans les références citées précédemment.

Dans le cas particulier des composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un hydrogène,
10 il est préférable de mettre en oeuvre, pour certaines réactions qui le nécessitent, des intermédiaires réactionnels dans lesquels R_1 représente un groupe protecteur tel que par exemple un t-butoxycarbonyl (BOC) qui sera introduit préalablement par condensation
15 de l'intermédiaire approprié dans lequel $R_1 = H$ avec un réactif adéquat tel que $(BOC)_2O$, $BOC-ON=C(CN)-Ph$, $BOC-ONH_2$. Ceci permettra de préparer, selon les méthodes et techniques présentées préalablement, des intermédiaires de formule générale (I) dans lesquels $R_1 = BOC$ et de
20 transformer ces intermédiaires en produits finaux de formule générale (I) dans lesquels $R_1 = H$ après déprotection du t-butylcarbonate selon les méthodes et techniques bien connues pour ce type de transformation telle que l'utilisation d'acide (HCl , CF_3CO_2H , H_2SO_4)
25 en milieu organique.

Doivent également être considérées comme faisant partie intégrale de la présente invention toutes les méthodes qui permettent de transformer un dérivé de formule (I) en un autre dérivé de formule (I) dans
30 laquelle au moins un des substituants R_1 , R_2 , R_3 , X ou Y sont différents, par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art.

Lorsque l'on désire isoler un composé selon l'invention à l'état de sel, par exemple de sel par
35 addition avec un acide, on peut y parvenir en traitant la base libre de formule générale (I) par un acide approprié de préférence en quantité équivalente, ou par le sulfate de créatinine dans un solvant approprié.

Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de l'invention donnent des mélanges de stéréoisomères, ces isomères peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.

Lorsque les nouveaux composés de formule générale (I) possèdent un ou plusieurs centres asymétriques, ils peuvent être préparés sous forme de mélange racémique ou sous forme d'énantiomères que ce soit par synthèse énantiosélective ou par résolution. Les composés de formule (I) possédant au moins un centre asymétrique peuvent par exemple être séparés en leurs énantiomères par les techniques habituelles telles que la formation de paires diastéréomériques par formation d'un sel avec un acide optiquement actif tel que l'acide (-)-di-p-toluoyl-l-tartrique, l'acide (+)-di-p-toluoyl-l-tartrique, l'acide (+)-camphorsulfonique, l'acide (-)-camphorsulfonique, l'acide (+)-phénylpropionique, l'acide (-)-phénylpropionique, suivie par cristallisation fractionnée et régénération de la base libre. Les composés de formule (I) dans lesquels R₁ est un hydrogène comprenant au moins un centre asymétrique peuvent également être résolus par formation d'amides diastéréomériques qui sont séparés par chromatographie et hydrolysés pour libérer l'auxiliaire chiral.

Les composés conformes à l'invention peuvent être incorporés, à titre d'ingrédients actifs, dans des compositions thérapeutiques, en combinaison avec un véhicule thérapeutiquement acceptable.

Elles peuvent être utilisées à titre de médicaments pour le traitement tant curatif que préventif de la dépression et des désordres compulsifs obsessionnels, de l'anxiété, des attaques de panique, de la schizophrénie, de l'agressivité, de l'alcoolisme, de la boulimie, de l'anorexie, des dysfonctionnements sexuels, de la douleur et des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson

ou d'Alzheimer, ainsi que pour le traitement des tumeurs cancéreuses.

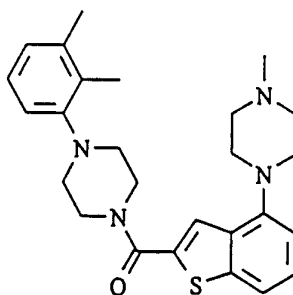
Elles peuvent également être utilisées pour la fabrication de médicaments destinés à être utilisés
5 pour le traitement ou la prévention des troubles précédents.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

10

EXEMPLE 1

Le fumarate de la [4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-yl]-méthanone (1)



15

Une solution de triméthylaluminium (3,3 ml; 6,6 mmol) dans le toluène est ajoutée goutte à goutte sous atmosphère inerte d'azote à une suspension de
20 l'hydrochlorure de la 4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazine (750 mg; 6,6 mmol) dans 11 ml de toluène. Le 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle (A; 1g; 3,3 mmol) est ensuite introduit, et la réaction est chauffée à 60°C pendant 5
25 jours. Le mélange réactionnel est neutralisé par addition lente de 30 ml d'eau puis 5 ml d'hydroxyde de sodium (1N). Le produit final (sous forme de base libre) est extrait au dichlorométhane (3 x 50 ml), séché sur sulfate de magnésium, concentré puis purifié
30 par chromatographie éclair. Il est ensuite dissous dans un minimum de méthanol et l'acide fumarique (194 mg) est ajouté. Le sel de fumarate précipite.

Masse obtenue : 915 mg (47%)

¹H-RMN (200 MHz; méthanol-d₄) δ : 7,74 (s, 1H) ; 7,68 (d, 1H, 8.2 Hz) ; 7,43 (t, 1H, 8.2 Hz) ; 7,15-6,85 (m, 4H) ; 6,72 (s, fumarate) ; 3,97 (brs, 4H) ; 3,32 (brs, 8H) ; 3,1-2,8 (m, 7H) ; 2,30 (s, 3H) ; 2,29 (s, 3H).

Analyse élémentaire pour : C₂₆H₃₂N₄OS ; C₄H₄O₄ ; 1,5 H₂O

Calculée C : 60,89 ; H : 6,64 ; N : 9,47

10 Trouvée C : 60,57 ; H : 6,26 ; N : 9,22

IR (KBr) : 3447, 1701, 1618, 1581

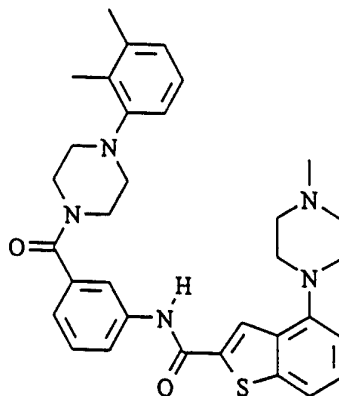
Rf (base) : 0,74 (NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂ = 0,5-10-90).

15

EXEMPLE 2

Le fumarate de la N-{3-(4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazine-1-carbonyl)-phényl}-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-carboxamide (2)

20



2A : La 4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-(3-nitro-phényl)-méthanone

25

Le chlorure de 3-nitro-benzoyl (3 g; 16 mmol) est dissous à 0°C et sous atmosphère inerte d'azote dans 50 ml de dichlorométhane en présence de triéthylamine (4,5 ml; 32 mmol). L'hydrochlorure de la 4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazine (3,26 g; 16 mmol) est ensuite

30

ajouté. La réaction est immédiate. Le mélange réactionnel est lavé à l'eau (30 ml) et séché sur sulfate de magnésium. Le produit final est purifié par filtration sur silice.

5

Masse obtenue : 2,44 g (44%)

¹H-RMN (200 MHz; CDCl₃) δ : 8,4-8,25 (m, 2H) ; 7,80 (dt, 1H, 1 et 7.5 Hz) ; 7,64 (td, 1H, 1 et 7.5 Hz) ; 7,10 (t, 1H, 7.6 Hz) ; 6,94 (d, 1H, 7.6 Hz) ; 6,89 (d, 1H, 8 Hz) ; 4,3-3,4 (m, 4H) ; 3,1-2,7 (m, 4H) ; 2,28 (s, 3H) ; 2,24 (s, 3H).

2B : La [4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-(3-amino-phényl)-méthanone

15 Le composé **2A** (2,44 g; 7,2 mmol) est dissous dans 15 ml d'éthanol en présence d'une pointe de spatule de Nickel de Raney. L'hydrazine (NH₂-NH₂.1H₂O; 1,8 ml) est ajoutée goutte à goutte pré-diluée dans 9 ml d'éthanol. La réaction est chauffée 2 heures à 60°C. Le catalyseur 20 est filtré, le mélange réactionnel est concentré et le produit désiré est purifié par chromatographie éclair.

Masse obtenue : 635 mg (29%)

25 ¹H-RMN (200 MHz; CDCl₃) δ : 7,4-7,0 (m, 2H) ; 7,0-6,7 (m, 5H) ; 4,2-3,4 (m, 4H) ; 2,9 (brs, 4H) ; 2,28 (s, 3H) ; 2,24 (s, 3H).

Masse (DCL, NH₃) : 310 (MH⁺)

30 **2** : Une solution de triméthylaluminium (1,6 ml; 3,2 mmol) dans le toluène est ajoutée goutte à goutte sous atmosphère inerte d'azote à une solution de l'intermédiaire **2B** (630 mg; 2,1 mmol) dans 4 ml de toluène. L'ester **A** (cf. ex.1; 325 mg; 1,1 mmol) est ensuite ajouté. Le mélange réactionnel est chauffé à 35 60°C pendant 3 heures puis neutralisé par addition lente de 10 ml d'eau. Le produit final (sous forme de base libre) est extrait au dichlorométhane, séché sur sulfate de magnésium et purifié par chromatographie-

éclair avec un mélange de solvants ($\text{NH}_4\text{OH}-\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 0,5-3-97$). Il est ensuite dissous dans un minimum de méthanol et l'acide fumarique est ajouté (95mg). Le sel de fumarate précipite.

5

Masse obtenue : 525 mg (71%)

^1H -RMN (200 MHz; méthanol- d_4 + $\text{dmso}-\text{d}_6$) δ : 8,33 (s, 1H) ; 7,91 (brs, 1H) ; 7,82 (brd, 1H, 8 Hz) ; 7,67 (d, 1H, 8 Hz) ; 7,54 (d, 1H, 8 Hz) ; 7,45 (t, 1H, 8 Hz) ; 7,28 (brd, 1H, 8 Hz) ; 7,06 (t, 2H, 8 Hz) ; 6,93 (brt, 2H, 8 Hz) ; 6,70 (s, fumarate) ; 4,2-3,6 (m, 4H) ; 3,40 (brs, 8H) ; 3,2-2,8 (m, 4H) ; 2,89 (s, 3H) ; 2,27 (s, 3H) ; 2,26 (s, 3H).

Analyse élémentaire pour : $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$; 1 $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$; 0,25 H_2O

Calculée C : 64,56 ; H : 6,08 ; N : 10,17 ; H_2O : 0,65

Trouvée C : 64,67 ; H : 6,21 ; N : 10,36 ; H_2O : 0,65

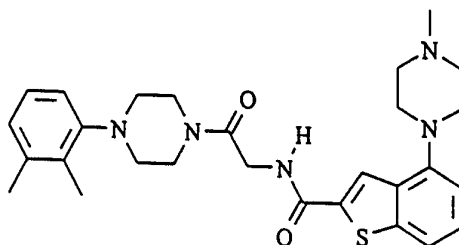
Masse (DCl , NH_3) : 568 (MH^+)

IR (KBr) : 3400 ; 1655 ; 1616 ; 1585 ; 1550 ; 1466

Rf (base) : 0,39 ($\text{NH}_4\text{OH}-\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 0,5-5-95$)

EXEMPLE 3

25 Le fumarate de la N-{2-[4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-carboxamide (3)



30

3A : la 2-tert-butyloxycarbonylamino-1-[4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone

Sous atmosphère inerte d'azote, l'hydrochlorure de la 4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazine (3 g; 13,2 mmol) est mis en suspension dans le dichlorométhane en présence de l'hydrochlorure du 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC; 2,79 g; 14,6 mmol), de triéthylamine (3,9 ml; 27,8 mmol) de tert-butyloxycarbonyl-glycine (2,55 g; 14,6 mmol) et d'une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine. Le mélange réactionnel est agité pendant 22 heures, puis lavé successivement avec une solution saturée en bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le produit final est purifié par filtration sur silice.

15 Masse obtenue : 3,06 g (66%)

¹H-RMN (200 MHz; dmsO-d₆) δ : 7,07 (t, 1H, 7.6 Hz) ; 6,9-6,8 (m, 2H) ; 6,77 (brt, NH) ; 3,81 (d, 2H, 5.6 Hz) ; 3,55 (brs, 4H) ; 2,75 (brs, 4H) ; 2,20 (s, 3H) ; 2,17 (s, 3H) ; 1,38 (s, 9H).

20

3B : L'hydrochlorure de la 2-amino-1-[4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone

Le composé **3A** (3,06 g; 9 mmol) est dissous dans 58 ml de dichlorométhane sous atmosphère inerte d'azote et refroidi à 0°C. L'acide trifluoroacétique (29 ml) est ajouté lentement et la solution est agitée 1 heure. Le mélange réactionnel est concentré et l'acide trifluoroacétique co-évaporé au toluène. Le résidu huileux est dissous dans de l'éther et le chlorhydrate est précipité par ajout d'une solution d'acide hydrochlorique dans l'éther. Le composé **3B** est purifié par recristallisation dans un mélange de méthanol et d'éther.

35 Masse obtenue : 2,21 g (88%)

¹H-RMN (200 MHz; méthanol-d₄) δ : 7,5-7,25 (m, 3H) ; 4,1 (s, 2H) ; 4,15-3,8 (m, 4H) ; 3,7-3,5 (m, 4H) ; 2,45 (s, 3H) ; 2,37 (s, 3H).

3 : Le composé 3 est préparé selon la même méthode que 2 avec les réactifs suivants: 3B (1,5 g; 5,3 mmol); triméthylaluminium (4 ml; 7.9 mmol); toluène (10 ml); A (800 mg; 2.6mmol). Le fumarate est préparé par précipitation dans le méthanol en présence d'acide fumarique (17 mg).

Masse obtenue : 162 mg (10%)

10 ¹H-RMN (200 MHz; méthanol-d₄) δ : 8,15 (s, 1H); 7,56 (d, 1H, 8.3Hz); 7,36 (t, 1H, 7.9Hz); 7,05-6,8 (m, 4H); 6,69 (s, fumarate); 4,35 (s, 2H); 4,0-3,6 (m, 4H); 3,33 (brs, 8H); 3,0-2,7 (m, 7H); 2,25 (s, 6H).

15 Analyse élémentaire pour : C₂₈H₃₅N₅O₂S ; 0,85 C₄H₄O₄ ; 0,5H₂O

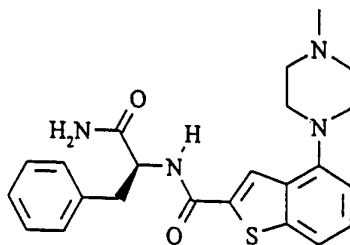
Calculée C : 61,49; H : 6,47; N : 11,42

Trouvée C : 61,51; H : 6,52; N : 11,45

20 IR (KBr) : 3427, 1637, 1560, 1456.

EXEMPLE 4

25 L'hémifumarate de la N-[(1S)-(1-carbamoyl-2-phényl-éthyl)]-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-carboxamide (4)



30

L'ester A (cf. ex.1; 1 g; 3,3 mmol) est dissous dans du tétrahydrofurane (10 ml) et de l'eau (10 ml) en présence d'un équivalent d'hydroxyde de sodium

(solution 10 M dans l'eau; 330 μ l; 3,3 mmol). La réaction est chauffée à 60°C pendant 3 heures. La solution est concentrée pour enlever les solvants organiques puis lyophilisée pour retirer l'eau.

- 5 Le solide obtenu est mis en suspension dans le dichlorométhane (11 ml) sous atmosphère inerte d'azote, à température ambiante, en présence d'EDC (695 mg; 3,6 mmol) de triéthylamine (505 μ l; 3,6 mmol) de l'hydrochlorure de la (2S) 2-amino-3-phényl-
10 propionamide (661 mg; 3,3 mmol) et d'une quantité catalytique de 4-(N,N-diméthylamino)-pyridine. Le mélange réactionnel est agité pendant 17 heures puis dilué dans du dichlorométhane et lavé successivement avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de
15 sodium et une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange d'éluants ($\text{NH}_4\text{OH-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2 = 0,5-3-97$). La base est dissoute dans un minimum de méthanol et
20 l'acide fumarique (32 mg) est ajouté. L'hémifumarate précipite.

Masse obtenue : 270 mg (17%)

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz; dmsO-d_6) δ : 9,03 (d, 1H, 8.6Hz); 8,08 (s, 1H); 7,7-7,45 (m, 2H); 7,4-7,05 (m, 7H); 6,89 (d, 1H, 7.6Hz); 6,53 (s, fumarate); 4,7-4,5 (m, 1H); 3,2-2,9 (m, 6H); 2,67 (brs, 4H); 2,32 (s, 3H).

- 30 Analyse élémentaire pour : $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$; 0,5 $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$; 0,5 H_2O

Calculée C : 61,33; H : 5,97; N : 11,44; H_2O : 1,84

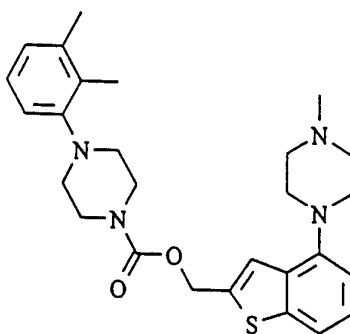
Trouvée C : 61,20; H : 6,10; N : 11,70; H_2O : 1,70

- 35 IR (KBr) : 3387, 1680, 1631, 1564, 1456.

Rf (base) : 0,40 ($\text{NH}_4\text{OH-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2 = 0.5-5-95$)

EXEMPLE 5

Le fumarate du 4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazine-1-carboxylate de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (5)



Le di(2-pyridyl)carbonate (DPC) est préparé selon la méthode décrite par A.K. Ghosh et coll. dans le Tetrahedron Letter 1991,32,4251.

Le [4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-yl]-méthanol (B; 810 mg; 3,1 mmol) est dissous sous atmosphère inerte d'azote dans 15 ml de dichlorométhane en présence de DPC (1 g; 4,6 mmol) et de triéthylamine (645 μ l; 4,6 mmol). Après une nuit d'agitation le mélange réactionnel est lavé successivement avec une solution saturée en bicarbonate de sodium et une solution saturée en chlorure de sodium, puis séché sur sulfate de magnésium et concentré.

Le résidu huileux est repris dans 15 ml de dichlorométhane. L'hydrochlorure de la 4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazine (1,05 g; 4,6 mmol) et la triéthylamine (646 μ l; 4,6 mmol) sont ajoutés et la réaction est agitée une nuit. Le mélange réactionnel est dilué dans du dichlorométhane et lavé avec une solution saturée en bicarbonate de sodium et purifié par chromatographie-éclair avec un gradient d'éluant (2 à 10% de méthanol dans le dichlorométhane). La base est dissoute dans un minimum de méthanol et l'acide fumarique (120 mg) est ajouté. Le sel de fumarate précipite.

Masse obtenue : 500 mg (27%)

¹H-RMN (200 MHz; méthanol-d₄) δ : 7,58 (d, 1H, 8.1 Hz) ;
7,48 (s, 1H) ; 7,31 (t, 1H, 7.8 Hz) ; 7,1-6,8 (m, 4H) ;
5 6,70 (s, fumarate) ; 5,43 (s, 2H) ; 3,65 (brs, 4H) ;
3,32 (brs, 8H) ; 2,9 (s, 3H) ; 2,80 (brs, 4H) ; 2,24
(s, 6H).

Analyse élémentaire pour : C₂₇H₃₄N₄O₂S ; C₄H₄O₄ ; 0,9
H₂O

10 Calculée C : 60,95 ; H : 6,57 ; N : 9,17

Trouvée C : 61,11 ; H : 6,51 ; N : 9,01

Masse (DCI, NH₃) : 479 (MH⁺)

IR (KBr) : 3450, 1688, 1466

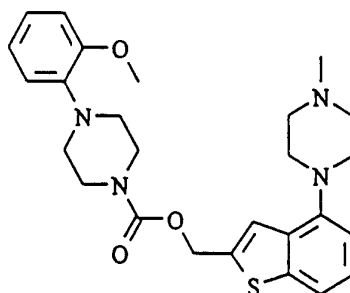
15

Rf (base) : 0,41 (MeOH-CH₂Cl₂ = 5-95)

EXEMPLE 6

20

L'hémifumarate du 4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine-1-
carboxylate de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-
benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (**6**)



25

Le composé **6** est préparé suivant la même procédure que
5 à partir des réactifs suivants : **B** (830 mg; 3,1 mmol)
; DPC (1 g; 4,7 mmol) ; triéthylamine (665 µl; 4,7
30 mmol) dans le dichlorométhane (16 ml). Puis 4-(2-
méthoxy-phényl)-pipérazine (925 mg; 4,8 mmol) ;
triéthylamine (670 µl; 4,8 mmol) dans le
dichlorométhane (15 ml).

640 mg de la base libre sont obtenus après purification.

Le sel est préparé par ajout de 146 mg d'acide fumarique.

5

Masse obtenue : 587 mg (34%)

¹H-RMN (200 MHz; méthanol-d₄) δ : 7,55 (d, 1H, 8.3 Hz) ;
7,46 (s, 1H) ; 7,29 (t, 1H, 8.3 Hz) ; 7,1-6,8 (m, 5H) ;
6,69 (s, fumarate) ; 5,43 (s, 2H) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,66
10 (brs, 4H) ; 3,29 (brs, 4H) ; 3,16 (brs, 4H) ; 2,99
(brs, 4H) ; 2,71 (s, 3H).

Analyse élémentaire pour : C₂₆H₃₂N₄O₃S ; 0,5 C₄H₄O₄ ;
0,2 H₂O

15 Calculée C : 62,02 ; H : 6,39 ; N : 10,33

Trouvée C : 62,02 ; H : 6,41 ; N : 10,50

Masse (DCI, NH₃) : 481 (MH⁺)

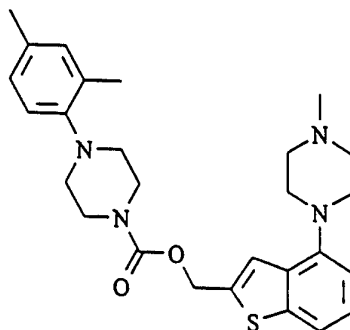
IR (KBr) : 1689, 1500, 1464, 1435, 1242

20

Rf (base) : 0,3 (5 % MeOH dans CH₂Cl₂)

EXEMPLE 7

25 L'hémifumarate du 4-(2,4-diméthyl-phényl)-pipérazine-1-
carboxylate de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-
benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (7)



30

Le composé 7 est préparé suivant la même procédure que 5 à partir des réactifs suivants : B (830 mg; 3,1 mmol) ; DPC (1 g; 4,7 mmol) ; triéthylamine (665 μ l; 4,7 mmol) dans le dichlorométhane (16 ml). Puis 4-(2,4-diméthyl-phényl)-pipérazine (915 mg; 4,8 mmol) ; triéthylamine (670 μ l; 4,8 mmol) dans le dichlorométhane (15 ml).

801 mg de la base libre sont obtenus après purification.

10 Le sel est préparé par ajout de 184 mg d'acide fumarique.

Masse obtenue : 675 mg (40%)

15 ^1H -RMN (200 MHz, méthanol- d_4) δ : 7,54 (d, 1H, 7.9 Hz) ; 7,44 (s, 1H) ; 7,28 (t, 1H, 7.9 Hz) ; 7,05-6,8 (m, 4H) ; 6,57 (s, fumarate) ; 5,41 (s, 2H) ; 3,63 (brs, 4H) ; 3,29 (brs, 4H) ; 3,16 (brs, 4H) ; 2,79 (brs, 4H) ; 2,71 (s, 3H) ; 2,25 (s, 3H) ; 2,21 (s, 3H)

20 Analyse élémentaire pour : $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$; 0,5 $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$; 0,15 H_2O

Calculée C : 64,58 ; H : 6,78 ; N : 10,39 ; H_2O : 0,50

Trouvée C : 64,49 ; H : 6,58 ; N : 10,29 ; H_2O : 0,53

25 Masse ($\text{DCL} \cdot \text{NH}_3$) : 479 (MH^+)

IR (KBr) : 3100-2700, 1682, 1460

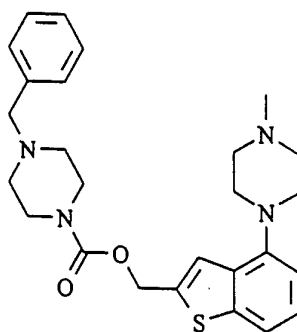
Rf (base) : 0,30 (5 % MeOH dans CH_2Cl_2)

30

EXEMPLE 8

Le fumarate du 4-benzyl-pipérazine-1-carboxylate de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle
(8)

35



Le composé **8** est préparé suivant la même procédure que **5** à partir des réactifs suivants : **B** (830 mg; 3,1 mmol) ; DPC (1 g; 4,7 mmol) ; triéthylamine (665 μ l; 4,7 mmol) dans le dichlorométhane (16 ml) ; puis 4-benzyl-pipérazine (835 μ l; 4,8 mmol) ; triéthylamine (670 μ l; 4,8 mmol) dans le dichlorométhane.

329 mg de la base libre sont obtenus après purification.

Le sel est préparé par ajout de 78 mg d'acide fumarique.

Masse obtenue : 374 mg (17%)

¹H-RMN (200 MHz; méthanol-d₄) δ : 7,59 (d, 1H, 8 Hz) ; 7,48 (s, 1H) ; 7,4,-7,25 (m, 6H) ; 7,01 (d, 1H, 7.7 Hz) ; 6,72 (s, fumarate) ; 5,42 (s, 2H) ; 3,61 (s, 2H) ; 3,55 (brt, 4H) ; 3,5-3,3 (m, 8H) ; 2,90 (s, 3H) ; 2,54 (brs, 4H).

Analyse élémentaire pour : C₂₆H₃₂N₄O₂S ; 1,5 C₄H₄O₄ ; 0,75 H₂O

Calculée C : 58,93 ; H : 6,10 ; N : 8,59 ; H₂O : 2,07

Trouvée C : 58,94 ; H : 6,08 ; N : 8,74 ; H₂O : 2,44

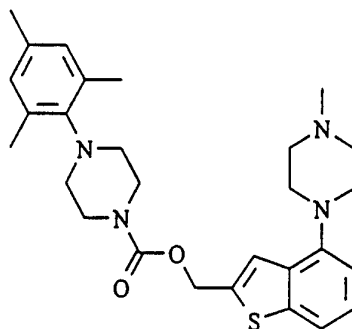
Masse (DCI, NH₃) : 465 (MH⁺)

IR (KBr) : 1701, 1572, 1458

R_f (base) : 0,3 (5 % MeOH dans CH₂Cl₂)

EXEMPLE 9

L'hémifumarate du 4-(2,4,6-triméthyl-phényl)-
 pipérazine-1-carboxylate de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-
 yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (9)



La 4-(2,4,6-triméthyl-phényl) pipérazine est préparée
 selon la procédure décrite dans le brevet français
 n°9408981.

Le composé 9 est préparé suivant la même procédure que
 5 à partir des réactifs suivants : B (800 mg; 3 mmol) ;
 DPC (1 g; 4,5 mmol) ; triéthylamine (650 µl; 4,5 mmol)
 dans le dichlorométhane (15 ml). Puis 4-(2,4,6-
 triméthyl-phényl)-pipérazine (736 mg; 3,6 mmol) ;
 triéthylamine (505 µl; 3,6 mmol) dans le
 dichlorométhane (15 ml).

770 mg de la base libre sont obtenus après
 purification.

Le sel est préparé par ajout de 162 mg d'acide
 fumarique.

Masse obtenue : 754 mg (45%)

25

¹H-RMN (200 MHz; méthanol-d₄) δ : 7,55 (d, 1H, 7.9 Hz) ;
 7,45 (s, 1H) ; 7,29 (t, 1H, 7.9 Hz) ; 6,98 (d, 1H, 7H)
 ; 6,75 (s, 2H) ; 6,68 (s, fumarate) ; 5,42 (s, 2H) ;
 3,59 (brs, 4H) ; 3,12 (brs, 4H) ; 3,01 (brs, 4H) ; 2,68
 30 (s, 4H) ; 2,22 (s, 9H) ; 2,17 (s, 3H).

Analyse élémentaire pour : $C_{28}H_{36}N_4O_2S$; 0,5 $C_4H_4O_4$;
0,2 H_2O

Calculée C : 65,00 ; H : 6,98 ; N : 10,11 ; H_2O : 0,65

Trouvée C : 65,22 ; H : 6,97 ; N : 10,09 . H_2O : 0,70

5

IR (KBr) : 3400, 2650-3000, 1682, 1466

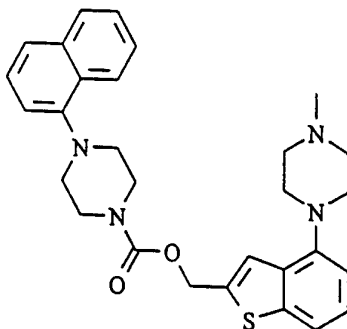
Rf (base) : 0,3 (5 % MeOH dans CH_2Cl_2)

10

EXEMPLE 10

Le fumarate du 4-naphthalèn-1-yl-pipérazine-1-carboxylate
de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-
ylméthyle (10)

15



La 4-naphtalèn-1-yl-pipérazine est préparée suivant la
procédure décrite dans le brevet français n°9408981.

20 Le composé 10 est préparé suivant la même procédure que
5 à partir des réactifs suivants : B (800 mg; 3 mmol) ;
DPC (1 g; 4,5 mmol) ; triéthylamine (650 μ l; 4,5 mmol)
dans le dichlorométhane (15 ml). Puis, 4-naphtalèn-1-
yl-pipérazine (765 mg; 3,6 mmol) ; triéthylamine (505
25 μ l; 3,6 mmol) dans le dichlorométhane (15 ml).

995 mg de la base libre sont obtenus après
purification.

Le sel est préparé par ajout de 203 mg d'acide
fumarique.

30

Masse obtenue : 1,118 g (53%)

¹H-RMN (200 MHz; méthanol-d₄) δ : 8,24 (m, 1H) ; 7,84 (m, 1H) ; 7,65-7,25 (m, 7H) ; 7,12 (d, 1H, 7.2 Hz) ; 7,02 (d, 1H, 7.2 Hz) ; 6,72 (s, fumarate) ; 5,48 (s, 2H) ; 4,1-3,6 (m, 4H) ; 3,38 (brs, 8H) ; 3,07 (brs, 4H) ; 2,90 (s, 3H).

Analyse élémentaire pour : C₂₉H₃₂N₄O₂S ; 1,6 C₄H₄O₄ ; 0,2 H₂O

Calculée C : 61,62 ; H : 5,67 ; N : 8,12 ; H₂O : 0,52

10 Trouvée C : 61,35 ; H : 5,85 ; N : 8,46 ; H₂O : 0,51

IR (KBr) : 3400, 3100-2700, 1701, 1574, 1460, 1244

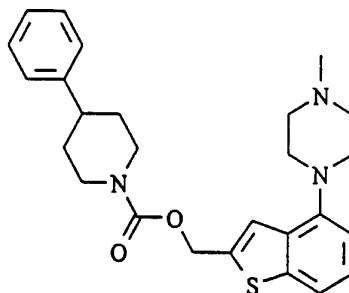
Rf (base) : 0,3 (5 % MeOH dans CH₂Cl₂)

15

EXEMPLE 11

Le fumarate du 4-phényl-pipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (11)

20



Le composé 11 est préparé suivant la procédure que 5 à 25 partir des réactifs suivants : B (800 mg; 3 mmol) ; DPC (1 g; 4,5 mmol) ; triéthylamine (650 µl; 4,5 mmol) dans le dichlorométhane (15 ml). Puis 4-phényl-pipéridine (731 mg; 4,5 mmol) ; triéthylamine (630 µl; 4,5 mmol) dans le dichlorométhane (15 ml).

30 750 mg de la base libre sont obtenus après purification.

Le sel est formé par ajout de 171 mg d'acide fumarique.

Masse obtenue : 875 mg (50%)

¹H-RMN (200 MHz; dmso-d₆) δ : 7,58 (d, 1H, 8 Hz) ; 7,46 (s, 1H) ; 7,35-7,15 (m, 6H) ; 6,90 (d, 1H, 7.7 Hz) ; 6,60 (s, fumarate) ; 5,37 (s, 2H) ; 4,10 (brd, 2H) ; 3,12 (brs, 3H) ; 3,0-2,6 (m, 8H) ; 2,44 (s, 3H) ; 1,85-1,65 (m, 2H) ; 1,65-1,35 (m, 2H).

Analyse élémentaire pour : C₂₆H₃₁N₃O₂S ; C₄H₄O₄ ; 0,2 H₂O

Calculée C : 63,29 ; H : 6,27 ; N : 7,38 ; H₂O : 0,63

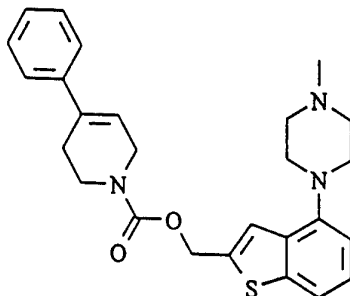
Trouvée C : 63,28 ; H : 6,35 ; N : 7,34 ; H₂O : 0,51

IR (KBr) : 3400, 1689, 1468, 1454, 1278, 1223.

Rf (base) : 0,25 (5 % MeOH dans CH₂Cl₂)

EXEMPLE 12

Le fumarate du 4-phényl-3,6 dihydro-2H-pyridine-1-carboxylate de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (12)



Le composé 12 est préparé suivant la même procédure que 5 à partir des réactifs suivants : B (800 mg; 3 mmol) ; DPC (1 g; 4,5 mmol) ; triéthylamine (650 µl; 4,5 mmol) dans le dichlorométhane (15 ml). Puis l'hydrochlorure de la 4-phényl-3,6-dihydro-2H-pyridine (888 mg ; 4,5 mmol); triéthylamine (630 µl; 4,5 mmol) dans le dichlorométhane (15 ml).

785 mg de la base libre sont obtenus après purification.

Le sel est formé par ajout de 182 mg d'acide fumarique.

Masse obtenue : 913 mg (52%)

¹H-RMN (200 MHz; dmsO-d₆) δ : 7,55 (d, 1H, 8 Hz) ; 7,5-7,15 (m, 7H) ; 6,89 (d, 1H, 7.5 Hz) ; 6,58 (s, fumarate) ; 6,15 (brs, 1H) ; 5,40 (s, 2H) ; 4,08 (brs, 2H) ; 3,62 (brt, 2H, 5.6 Hz) ; 3,08 (brs, 4H) ; 2,68 (brs, 4H) ; 2,50 (brs, 2H) ; 2,33 (s, 3H)

Analyse élémentaire pour : C₂₆H₂₉N₃O₂S ; 1,1 C₄H₄O₄ ; 0,15 H₂O

10 Calculée C : 63,17 ; H : 5,88 ; N : 7,27 ; H₂O : 0,47

Trouvée C : 63,11 ; H : 6,01 ; N : 7,22 ; H₂O : 0,41

IR (KBr) : 3433, 1699, 1572, 1448, 1232

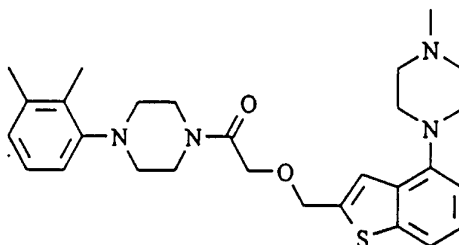
Rf (base) : 0,25 (5 % MeOH dans CH₂Cl₂)

15

EXEMPLE 13

Le fumarate de la 1-4(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-2-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthoxyl]-éthanone (13)

20



25 La 2-chloro-1-[4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone est préparée suivant la procédure décrite dans le brevet français n°9408981.

La 2-chloro-1-[4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-éthanone (2 g; 7,6 mmol), l'hydroxyde de sodium (2,5 g; 25 mmol) et le tetrabutylammonium hydrogénosulfate (65 mg; 0,2 mmol) sont dissous dans du diéthyléther (7 ml) de l'eau (2,5 ml) et du tétrahydrofurane (2 ml). Le mélange est agité 3,5 heures à température ambiante, puis dilué dans 20 ml d'eau et le produit brut est

extrait trois fois à l'acétate d'éthyle (3 x 20 ml).
Après séchage sur sulfate de magnésium et
concentration, la base libre est purifiée par
chromatographie-éclair avec un mélange d'éluant (3% de
méthanol dans le dichlorométhane). La base est dissoute
dans un minimum de méthanol et l'acide fumarique (207
mg) est ajouté. Le fumarate précipite.

Masse obtenue : 1,01 g (43%)

¹H-RMN (200 MHz; méthanol-d₄) δ : 7,60 (d, 1H, 8 Hz) ;
7,46 (s, 1H) ; 7,32 (t, 1H, 7.8 Hz) ; 7,1-6,95 (m, 2H)
; 6,90 (brd, 1H, 6.9 Hz) ; 6,82 (brd, 1H, 7.8 Hz) ;
6,72 (s, fumarate) ; 4,93 (s, 2H) ; 4,37 (s, 2H) ; 3,9-
3,6 (m, 4H) ; 3,38 (brs, 8H) ; 2,90 (s, 3H) ; 2,83
(brs, 4H) ; 2,26 (brs, 6H)

Analyse élémentaire pour : C₂₈H₃₆N₄O₂S ; C₄H₄O₄

Calculée C : 63,14 ; H : 6,62 ; N : 9,20

Trouvée C : 63,26 ; H : 6,67 ; N : 9,06

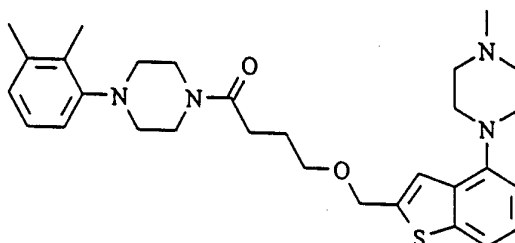
IR (KBr) : 3425, 1657, 1574, 1466

Masse (DCI, NH₃) : 493 (MH⁺)

25

EXEMPLE 14

Le fumarate de la 1-[4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazin-
1-yl]-4-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-
2-ylméthoxy]-butan-1-one (14)



30

14A : la 4-chloro-1-[4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazin-
1-yl]-butan-1-one

14A est préparé suivant la même procédure que 2A à partir des réactifs suivants : chlorure de 4-chlorobutanoyl (1,22 ml; 10,9 mmol) ; triéthylamine (3,1 ml; 21,8 mmol) dans le dichlorométhane (20 ml). Le produit est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient (20 à 30 %) d'acétate d'éthyle dans l'éther de pétrole.

Masse obtenue : 2,01 g (69%)

¹H-RMN (200 MHz, dmso-d₆) δ : 7,05 (t, 1H, 7.7 Hz) ; 6,95-6,80 (m, 2H) ; 3,70 (t, 2H, 6.6 Hz) ; 3,60 (brs, 4H) ; 2,85-2,65 (m, 4H) ; 2,51 (t, 2H, 7.2 Hz) ; 2,22 (s, 3H) ; 2,19 (s, 3H) ; 2,1-1,85 (p, 2H, 7 Hz).

14 : Le composé 14 est préparé suivant la même procédure que 13 à partir des réactifs suivants : B (1 g; 3,8 mmol) ; 14A (2 g; 5,9 mmol) ; NaOH (2,5 g; 25 mmol) ; tétrabutylammonium hydrogénosulfate (65 mg; 0,2 mmol) dans l'eau (2,5 ml) et le tétrahydrofurane (7 ml).

633 mg de la base libre sont obtenus après purification par chromatographie-éclair avec un mélange d'éluateurs (NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂ = 0,5-3-97).

Le sel de fumarate est préparé par ajout de 122 mg d'acide fumarique.

Masse obtenue : 642 mg (26%)

¹H-RMN (200 MHz; méthanol-d₄) δ : 7,57 (d, 1H, 8 Hz) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,29 (t, 1H, 7.8 Hz) ; 7,1-6,95 (m, 2H) ; 6,89 (brd, 1H, 7 Hz) ; 6,81 (brd, 1H, 8 Hz) ; 6,71 (s, fumarate) ; 4,80 (s, 2H) ; 3,8-3,5 (m, 6H) ; 3,45-3,25 (m, 8H) ; 2,90 (s, 3H) ; 2,85-2,65 (m, 4H) ; 2,53 (t, 2H, 7 Hz) ; 2,26 (s, 3H) ; 2,22 (s, 3H) ; 1,94 (p, 2H, 7 Hz).

Analyse élémentaire pour : C₃₀H₄₀N₄O₂S ; C₄H₄O₄ ; 0,1 H₂O

Calculée C : 63,95 ; H : 6,98 ; N : 8,77 ; H₂O : 0,28

Trouvée C : 64,04 ; H : 7,18 ; N : 8,80 ; H₂O : 0,29

IR (KBr) : 3433, 2855, 1701, 1039, 1581, 1458

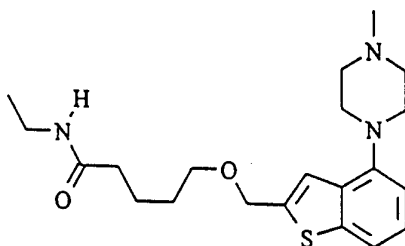
Rf (base) : 0,2 (NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂ = 0,5-5-95)

5

EXEMPLE 15

Le fumarate de la N-éthyl 5-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthoxy]-pentanamide (**15**)

10



Le composé **15** est préparé suivant la même procédure que **13** à partir des réactifs suivants : **B** (1 g; 3,8 mmol);
15 N-éthyl 5-bromo-pentanamide (1,59 g; 7,6 mmol); NaOH (2,5 g); tétrabutylammonium hydrogensulfate (65 mg; 0,2 mmol) dans l'eau (2,5 ml), le diéther (7 ml) et le tétrahydrofurane (2 ml).

828 mg de la base libre sont obtenus après purification
20 par chromatographie-éclair avec un mélange d'éluants (NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂ = 0,3-2-98).

Le sel de fumarate est préparé à partir de 270 mg de base libre en ajoutant 49 mg d'acide fumarique.

25 Masse obtenue : 275 mg (45%)

¹H-RMN (200 MHz; méthanol-d₄) δ : 7,53 (d, 1H, 8 Hz) ;
7,33 (s, 1H) ; 7,25 (t, 1H, 8 Hz) ; 6,95 (d, 1H, 8 Hz)
; 6,68 (s, fumarate) ; 4,75 (s, 2H) ; 3,6-2,9 (brt, 2H)
; 3,31 (brs, 8H) ; 3,15 (q, 2H, 7.3 Hz) ; 2,83 (s, 3H)
30 ; 2,20 (brt, 2H) ; 1,8-1,5 (m, 4H) ; 1,09 (t, 3H, 7.3 Hz).

Analyse élémentaire pour : $C_{21}H_{31}N_3O_2S$; 0,8 $C_4H_4O_4$;
0,5 H_2O

Calculée C : 59,15 ; H : 7,22 ; N : 8,55 ; H_2O : 1,83

Trouvée C : 59,55 ; H : 7,42 ; N : 8,19 . H_2O : 1,72

5

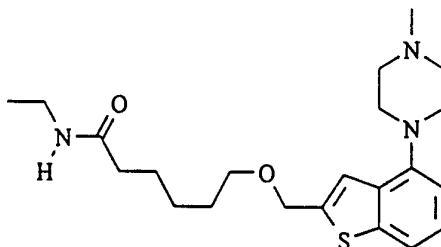
Masse (DCI, NH_3) : 390 (MH^+)

IR (KBr) : 3418, 3150-2700, 1641, 1572, 1458

10

EXEMPLE 16

Le fumarate de la N-éthyl 5-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthoxy]-hexanamide (16)



15

Le composé **B** (709 mg; 2,7 mmol) est dissous dans du DMF (6 ml) sous atmosphère inerte d'azote à température ambiante. De l'hydruide de sodium (55 % dans l'huile; 141 mg; 3,2 mmol) est ajouté. Après 10 minutes d'agitation la N-éthyl 6-bromo-hexanamide (600 mg; 2,5 mmol) est introduite. La réaction est agitée 22 heures puis diluée dans de l'éther et lavée deux fois avec une solution saturée en chlorure de sodium. Le produit est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient d'éluyants (0,5 NH_4OH ; 9,5 % $MeOH$; 90 à 95 % CH_2Cl_2). Le sel de fumarate est préparé à partir de la base libre dissoute dans le méthanol. L'acide fumarique (58 mg) est ajouté et la réaction est concentrée. L'huile résiduelle est dissoute dans du dichlorométhane et la solution est concentrée. Après un séchage sous pression réduite (≤ 1 mmHg) une mousse dure se forme.

30

Masse obtenue : 401 mg (27%)

¹H-RMN (200 MHz; méthanol-d₄) δ : 7,56 (d, 1H, 8 Hz) ;
 7,36 (s, 1H) ; 7,28 (t, 1H, 7.9 Hz) ; 6,98 (d, 1H, 7.2
 Hz) ; 6,70 (s, fumarate) ; 4,76 (s, 2H) ; 3,54 (t, 2H,
 6.2 Hz) ; 3,55-3,25 (m, 8H) ; 3,16 (q, 2H, 7.3 Hz) ;
 2,94 (s, 3H) ; 2,16 (t, 2H, 7.2 Hz) ; 1,7-1,5 (m, 4H) ;
 1,5-1,35 (m, 2H) ; 1,09 (t, 3H, 7.3 Hz).

Analyse élémentaire pour : C₂₂H₃₃N₃O₂S ; 1,2 C₄H₄O₄ ;
 0,25 H₂O

10 Calculée C : 58,81 ; H : 7,05 ; N : 7,68

Trouvée C : 59,12 ; H : 7,26 ; N : 7,33

Masse (DCI, NH₃) : 404 (MH⁺)

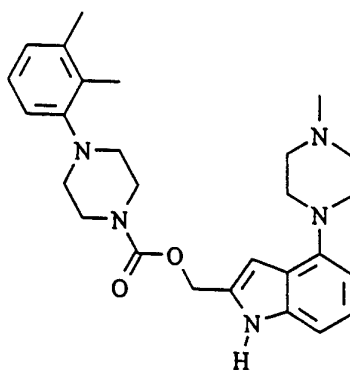
15 IR (KBr) : 3418, 3100-2800, 1711, 1641, 1458

Rf (base) : 0,5 (NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂ = 0,5-10-90)

EXEMPLE 17

20

Le 4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazine-1-carboxylate de
 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-1H-indol-2-ylméthyle (17)



25

17A : Le [4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-1H-indol-2-yl]-
 méthanol

Le 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-1H-indole-2-carboxylate
 30 d'éthyle (907 mg; 3,1 mmol) est dissous dans le diéthyl
 éther (13 ml) à 0°C sous atmosphère inerte d'azote.

L'hydruure de lithium-aluminium (240 mg; 6,3 mmol) est ajouté par petites portions. Le bain froid est retiré et la réaction est agitée 1,5 heure. L'alcool formé est purifié sur une petite colonne de silice avec un
5 mélange d'éluyants (5 % MeOH dans CH₂Cl₂).

Masse obtenue : 450 mg (58%)

¹H-RMN (200 MHz; dmso-d₆) δ : 10,93 (s, 1H, NH) ; 7,0-6,8 (m, 2H) ; 6,39 (dd, 1H, 1.5 Hz et 6.8 Hz) ; 6,20
10 (brs, 1H) ; 5,16 (brt, 1H, OH) ; 4,56 (brd, 2H, 5 Hz) ; 3,08 (brs, 4H) ; 2,51 (brs, 4H) ; 2,24 (s, 3H).

Analyse élémentaire pour : C₁₄H₁₉N₃O ; 0,25 H₂O ; 0,15 CH₂Cl₂

15 Calculée C : 64,73 ; H : 7,60 ; N : 16,00

Trouvée C : 64,70 ; H : 7,63 ; N : 15,47

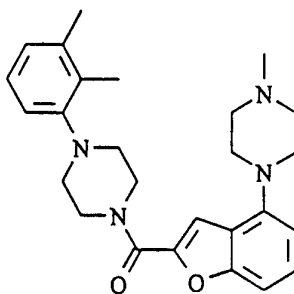
17 : Le composé **17** est préparé suivant la même procédure que **5** à partir des réactifs suivants : **17A**
20 (100 mg; 0,4 mmol) ; DPC (133 mg; 0,6 mmol) ; triéthylamine (86 µl; 0,6 mmol) dans le dichlorométhane (2 ml). Puis l'hydrochlorure de la 4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazine (120 mg; 0,5 mmol) ; triéthylamine (132 µl; 0,9 mmol) dans le dichlorométhane (2 ml).

25

Masse obtenue : 15 mg (8%)

EXEMPLE 18

Le fumarate de la [4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzofuran-2-yl]-
30 méthanone (**18**)



18A: le 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzofuran-2-carboxylate de méthyle

La 1-fluoro-5-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzaldehyde (1g; 5mmol) est dissoute sous atmosphère inerte d'azote à température ambiante dans du DMF (22ml) en présence de méthyl glycolate (520 μ l; 6,7 mmol). L'hydrure de sodium est ajouté (295 mg; 6,7 mmol) et la solution est agitée 20 minutes à température ambiante puis 6 heures à 60°C. Le DMF est évaporé, le résidu huileux est repris dans le dichlorométhane et la solution est lavée deux fois à l'eau. Le produit est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (0,5-3-97 = $\text{NH}_4\text{OH-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$) d'éluant.

Masse obtenue : 372 mg (30%)

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz; dmso-d_6) δ : 7,76 (s, 1H); 7,39 (t, 1H, 8.1Hz); 7,23 (d, 1H, 8.1Hz); 6,75 (d, 1H, 8.1Hz); 3,89 (s, 3H); 3,2 (m, 4H); 2,52 (m, 4H); 2,26 (s, 3H).

18: Le composé **18** est préparé selon la même méthode que **1** avec les réactifs suivants: **18A** (372 mg; 1,3 mmol); triméthylaluminium (1,3 ml; 2,6 mmol); toluène (5 ml); hydrochlorure de la 4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazine (295 mg; 2.6 mmol). Le fumarate est préparé par précipitation dans le méthanol en présence d'acide fumarique (70 mg).

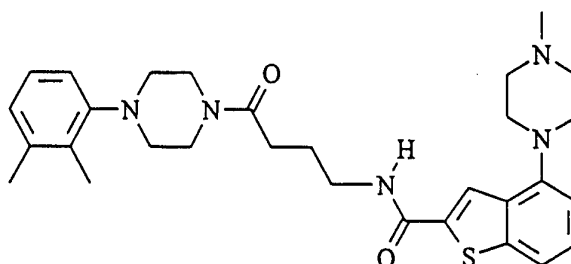
Masse obtenue : 320 mg (45%)

30

EXEMPLE 19

Le fumarate de la N-{4-[4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-yl]-4-oxo-butyl}-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)benzo[b]thiophène-2-carboxamide
(19)

35



19A: l'acide 4-tert-butyloxycarbonylamino butanoïque

L'acide 4-aminobutanoïque (3 g; 29 mmol) est dissous
5 dans 50 ml de méthanol en présence de 10% de
triéthylamine (6 ml). Le di-tert-butyl dicarbonate
(12,7 g; 58 mmol) est ajouté et la réaction est
chauffée à 50°C pendant 1 heure. Le solvant est évaporé
sous pression réduite, le résidu est repris dans 200 ml
10 d'acétate d'éthyle et lavé avec de l'HCl 1N à 0°C. La
solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée
et concentrée sous pression réduite. Le dérivé **25A** est
cristallisé dans de l'éther et filtré. Il est utilisé
sans autre purification pour la suite de la synthèse de
15 **19**.

Masse obtenue : 6,64 g

¹H-RMN (200 MHz; dmso-d₆) δ : 6,80 (brs, 1H); 2,88 (q,
20 2H, 6.8Hz); 2,16 (t, 2H, 6.8Hz); 1,52 (p, 2H, 6.8Hz);
1,35 (s, 9H).

**19B: la 4-tert-butyloxycarbonylamino-1-[4-(2,3-
diméthylphényl)pipérazin-1-yl]-butanone**

25 Le dérivé **19A** (6,6 g) est repris dans du
dichlorométhane (100 ml) sous atmosphère d'azote à
température ambiante et l'hydrochlorure de la 4-(2,3-
diméthylphényl)pipérazine (7,4 g; 32,5 mmol),
l'hydrochlorure du 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-
30 éthylcarbodiimide (EDC; 6,8 g; 35,7 mmol), la
triéthylamine (5 ml; 35,7 mmol) et une quantité
catalytique de 4-diméthylaminopyridine sont ajoutés. Le
mélange réactionnel est agité pendant 16 heures, puis

lavé successivement avec une solution saturée en bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le produit final est purifié par chromatographie-éclair
5 avec un gradient (2 à 5% de méthanol dans le dichlorométhane) d'éluant.

Masse obtenue : 9,35 g (85%)

10 ¹H-RMN (200 MHz; dmso-d₆) δ : 7,05 (t, 1H, 7.6Hz); 6,95-6,75 (m, 3H); 3,59 (brs, 4H); 2,95 (q, 2H, 6.8Hz); 2,76 (brs, 4H); 2,34 (t, 2H, 6.8Hz); 2,22 (s, 3H); 2,19 (s, 3H); 1,62 (p, 2H, 6.8Hz); 1,38 (s, 9H).

15 ¹³C: 1'hydrochlorure de la 4-amino-1-[4-(2,3-diméthylphényl)pipérazin-1-yl]-butanone

Le composé 19B (9,35 g; 25 mmol) est dissous, sous atmosphère d'azote, dans 165 ml de dichlorométhane en présence de 80 ml d'acide trifluoroacétique. Après 2
20 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré, puis repris dans du toluène, et à nouveau concentré. Le solide obtenu est suspendu dans du dichlorométhane et désalifié à l'aide de soude 0,5M. La phase organique est séchée, filtrée et
25 concentrée. Le dérivé 19C est obtenu par précipitation du sel dans une solution d'éther-HCl.

Masse obtenue : 7,4 g (95%)

30 ¹H-RMN (200 MHz; méthanol-d₄) δ : 7,6-7,2 (m, 3H); 4,09 (brs, 4H); 4,5-3,3 (m, 3H); 3,8-3,6 (m, 4H); 3,04 (t, 2H, 6.8Hz); 2,70 (t, 2H, 6.8Hz); 2,46 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 1,99 (p, 2H, 6.8Hz).

35 19: Le dérivé 18A (1g; 3,5 mmol) est dissous dans du THF (3 ml) et de l'eau (3 ml). Une solution aqueuse de soude (solution à 10%; 1,45 ml; 3,6 mmol) est ajoutée et la réaction est chauffée à 60°C pendant 1 heure. Le

- THF et l'eau sont évaporés sous vide. Le résidu huileux est repris dans du dichlorométhane (10 ml) sous atmosphère d'azote à température ambiante et 19C (1,1 g; 3,6 mmol), l'EDC (695 mg; 3,6 mmol) et une quantité catalytique de 4-diméthylaminopyridine sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures, puis lavé successivement avec une solution saturée en bicarbonate de sodium et de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le produit final est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (0,5-3-97 = $\text{NH}_4\text{OH}-\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) d'éluateurs.
- 809 mg de la base libre sont obtenus après purification.
- Le sel est préparé par ajout de 167 mg d'acide fumarique.

Masse obtenue : 543 mg (25%)

- ^1H -RMN (200 MHz; $\text{dmsO}-d_6$) δ : 8.68 (brs, 1H, NH); 7.58 (s, 1H); 7.32 (t, 1H, 8Hz); 7.18 (d, 1H, 8Hz); 7.04 (t, 1H, 8Hz); 6.95-6.80 (m, 2H); 6.73 (d, 1H, 8Hz); 6.60 (s, fumarate); 3.59 (brs, 4H); 3.4-3.1 (m, 6H); 2.8-2.6 (m, 8H); 2.43 (t, 2H, 7.2Hz); 2.33 (s, 3H); 2.21 (s, 3H); 2.18 (s, 3H); 2.0-1.7 (m, 2H).

Analyse élémentaire pour : $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_3$; 1,1 $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$; 0,75 H_2O

Calculée C : 62,71 ; H : 6,87 ; N : 10,63; H_2O : 2,05

- Trouvée C : 62,62 ; H : 6,84 ; N : 10,42; H_2O : 1,95

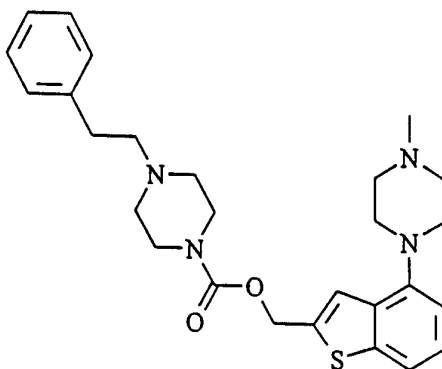
Masse ($\text{DCl} \cdot \text{NH}_3$) : 518 (MH^+)

IR (KBr) : 3437, 1639, 1476.

Rf (base) : 0,4 ($\text{NH}_4\text{OH}-\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = 0,5-10-90)

EXEMPLE 20

Le fumarate du 4-phènéthylpipérazine-1-carboxylate de
4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle
(20)



Le composé 20 est préparé suivant la même procédure que
5 à partir des réactifs suivants : B (700 mg; 2,7 mmol)
; DPC (865 mg; 4 mmol) ; triéthylamine (560 μ l; 4 mmol)
dans le dichlorométhane (14 ml) ; puis 4-
phènéthylpipérazine (762 mg; 4 mmol) ; triéthylamine
(370 μ l; 2,7 mmol) dans le dichlorométhane (14 ml).
15 920 mg de la base libre sont obtenus après
purification.

Le sel est préparé par ajout de 422 mg d'acide
fumarique.

20 Masse obtenue : 1,151 g (60%)

¹H-RMN (200 MHz; dmso-d₆) δ : 7.56 (d, 1H, 8Hz); 7.44
(s, 1H); 7.35-7.1 (m, 6H); 6.90 (d, 1H, 7.5Hz); 6.59
(s, fumarate); 5.35 (s, 2H); 3.39 (brs, 4H); 3.11 (brs,
25 4H); 2.9-2.65 (m, 6H); 2.6-2.3 (m, 9H).

Analyse élémentaire pour : C₂₇H₃₄N₄O₂S ; 2 C₄H₄O₄ ;
0,55 H₂O

Calculée C : 58,92 ; H : 5,98 ; N : 7,85; H₂O : 0,38

30 Trouvée C : 59,04 ; H : 5,81 ; N : 7,81; H₂O : 0,46

Masse (DCI, NH_3) : 479 (MH^+)

IR (KBr) : 3700-2300, 1707, 1640, 1356, 1295, 1249, 1201.

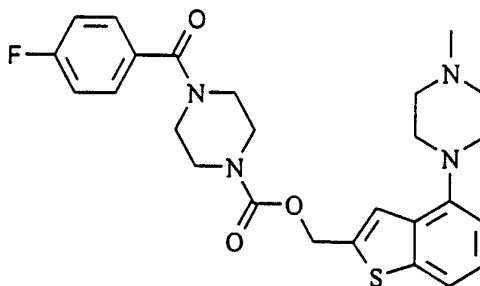
5

Rf (base) : 0,3 ($\text{NH}_4\text{OH-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ = 0,5-5-95)

EXEMPLE 21

10

Le fumarate du 4-(4-fluorobenzoyl)pipérazine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (21)



15

21A: la 1-tert-butyloxycarbonyl-4-(4-fluorobenzoyl)pipérazine

Sous atmosphère d'azote, à -8°C , l'acide 4-fluorobenzoïque (3 g; 21 mmol) est dissous dans 42 ml de dichlorométhane en présence de *N*-méthylmorpholine (2,6 ml; 24 mmol). Le chloroformiate d'éthyle (2,25 ml; 24 mmol) est ajouté goutte à goutte et le mélange réactionnel est agité 15 minutes avant l'addition de *N*-tert-butyloxycarbonylpipérazine (4 g; 21 mmol). Le bain froid est retiré, la réaction est agitée plusieurs heures à température ambiante puis diluée dans du dichlorométhane et lavée successivement avec une solution de soude (0,1M) et une solution d'HCl (0,1 M). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le produit final est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (50-50 = EtOAc-EDP) d'éluants.

Masse obtenue : 2,71 g (41%)

¹H-RMN (200 MHz; dmso-d₆) δ : 7,6-7,45 (m, 2H); 7,35-7,2 (m, 2H); 3,36 (brs, 8H); 1,40 (s, 9H).

5

21B: 1'hydrochlorure de la 1-(4-fluorobenzoyl)pipérazine

Le composé 21A (2,71 g; 8,8 mmol) est dissous, sous atmosphère d'azote, dans 100 ml d'une solution 1,3M d'HCl dans l'éther en présence de 20 ml de méthanol. La solution est agitée pendant 4 heures. Le précipité blanc formé est filtré et rincé avec de l'éther.

10

Masse obtenue : 1,88 g (87%)

15

¹H-RMN (200 MHz; dmso-d₆) δ : 9,37 (brs, 2H); 7,6-7,45 (m, 2H); 7,35-7,2 (m, 2H); 3,66 (brs, 4H); 3,10 (brs, 4H).

Analyse élémentaire pour : C₁₁H₁₃N₂OF; HCl

Calculée C : 53,99 ; H : 5,77 ; N : 11,45; Cl : 14,49

Trouvée C : 53,76 ; H : 5,78 ; N : 11,42; Cl : 14,47

20

21: Le composé 21 est préparé suivant la même procédure que 5 à partir des réactifs suivants : B (375 mg; 1,4 mmol) ; DPC (475 mg; 2,1 mmol) ; triéthylamine (300 µl; 2,1 mmol) dans le dichlorométhane (3 ml) ; puis 21B (455 mg; 1,85 mmol) ; triéthylamine (500 µl; 3,5 mmol) dans le dichlorométhane (20 ml).

25

363 mg de la base libre sont obtenus après purification.

30

Le sel est préparé par ajout de 85 mg d'acide fumarique.

Masse obtenue : 359 mg (38%)

35

¹H-RMN (200 MHz; dmso-d₆) δ : 7,65-7,2 (m, 7H); 6,88 (d, 1H, 7,6Hz); 6.59 (s, fumarate); 5.38 (s, 2H); 3.44

(brs, 8H); 3.08 (brs, 4H); 2.67 (brs, 4H); 2,34 (s, 3H).

Analyse élémentaire pour : $C_{26}H_{29}FN_4O_3S$; 1,4 $C_4H_4O_4$

5 Calculée C : 57,59 ; H : 5,29 ; N : 8,50

Trouvée C : 57,32 ; H : 5,33 ; N : 9,01

IR (KBr) : 3700-2300, 1702, 1649, 1595, 1467, 1427, 1239, 1220.

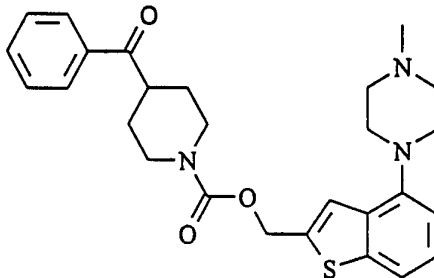
10

Rf (base) : 0,2 ($NH_4OH-MeOH-CH_2Cl_2$ = 0,5-5-95)

EXEMPLE 22

15

Le fumarate du 4-benzoylpipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (22)



20

Le composé **22** est préparé suivant la même procédure que **5** à partir des réactifs suivants : **B** (375 mg; 1,4 mmol) ; DPC (475 mg; 2,1 mmol) ; triéthylamine (300 μ l; 2,1 mmol) dans le dichlorométhane (3 ml) ; puis l'hydrochlorure de la 4-benzoylpipéridine (495 mg; 2,1 mmol) ; triéthylamine (498 μ l; 3,6 mmol) dans le dichlorométhane (18 ml).

374 mg de la base libre sont obtenus après purification.

30

Le sel est préparé par ajout de 89 mg d'acide fumarique.

Masse obtenue : 310 mg (37%)

¹H-RMN (200 MHz; dms_o-d₆) δ : 8.00 (brd, 2H); 7.65-7.35 (m, 5H); 7.28 (t, 1H, 7.6Hz); 6.90 (d, 1H, 7.6Hz); 6.60 (s, fumarate); 5.38 (s, 2H); 4.03 (brd, 2H, 13Hz); 3.69 (brtt, 1H, J=11Hz, J'=3Hz); 3.10 (brs, 6H); 2.69 (brs, 4H); 2.36 (s, 3H); 1.80 (brd, 2H, 13Hz); 1.46 (dtd, 2H, J=13Hz, J'=12Hz, J''=4Hz).

10 Analyse élémentaire pour : C₂₇H₃₁N₃O₃S ; C₄H₄O₄
Calculée C : 62,72 ; H : 5,94 ; N : 7,08
Trouvée C : 62,77 ; H : 5,86 ; N : 7,12

IR (KBr) : 3600-2300, 1702, 1676, 1465.

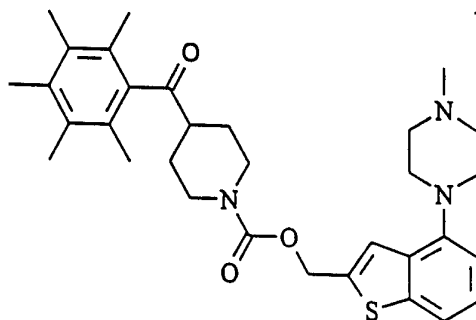
15 Masse (DCI, NH₃) : 478 (MH⁺)

Rf (base) : 0,2 (NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂ = 0,5-5-95)

20

EXEMPLE 23

Le fumarate du 4-(2,3,4,5,6-pentaméthylbenzoyl)pipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (23)



30 Le composé 23 est préparé suivant la même procédure que 5 à partir des réactifs suivants : B (375 mg; 1,4 mmol) ; DPC (475 mg; 2,1 mmol) ; triéthylamine (300 µl; 2,1 mmol) dans le dichlorométhane (3 ml) ; puis la 4-

(2,3,4,5,6-pentaméthylbenzoyl)pipéridine (556 mg; 2,1 mmol) ; triéthylamine (300 μ l; 2,1 mmol) dans le dichlorométhane (18 ml).

382 mg de la base libre sont obtenus après

5 purification.

Le sel est préparé par ajout de 79 mg d'acide fumarique.

Masse obtenue : 370 mg (37%)

10

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz; dms O-d_6) δ : 7,53 (d, 1H, 8Hz); 7,40 (s, 1H); 7,24 (t, 1H, 7,8Hz); 6,87 (d, 1H, 7,5Hz); 6,58 (s, fumarate); 5,33 (s, 2H); 4,0 (brd, 2H); 3,06 (brs, 4H); 2,95-2,55 (m, 7H); 2,33 (s, 3H); 2,15 (s, 3H);
15 2,09 (s, 6H); 1,95 (s, 6H); 1,75 (brd, 2H); 1,5-1,2 (m, 2H).

Analyse élémentaire pour : $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$; 1,2 $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

Calculée C : 64,33 ; H : 6,72 ; N : 6,12

20 Trouvée C : 63,94 ; H : 6,74 ; N : 6,37

IR (KBr) : 3600-2300, 1696, 1575, 1454.

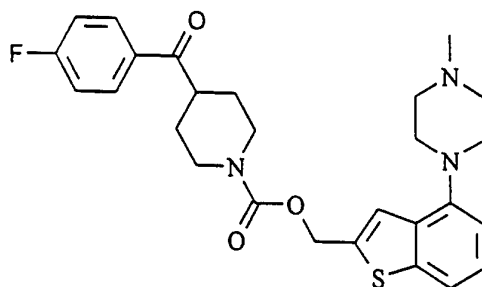
Masse (DCL. NH_3) : 548 (MH^+)

25

Rf (base) : 0,2 ($\text{NH}_4\text{OH-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ = 0,5-5-95)

EXEMPLE 24

30 Le fumarate du 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (24)



Le composé **24** est préparé suivant la même procédure que **5** à partir des réactifs suivants : **B** (700 mg; 2,7 mmol) ; DPC (865 mg; 4,0 mmol) ; triéthylamine (560 μ l; 4,0 mmol) dans le dichlorométhane (14 ml) ; puis le *p*-toluènesulfonyle de la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine (800 mg; 4,0 mmol) ; triéthylamine (930 μ l; 6,7 mmol) dans le dichlorométhane (14 ml).

776 mg de la base libre sont obtenus après purification.

Le sel est préparé par ajout de 172 mg d'acide fumarique.

15 Masse obtenue : 819 mg (52%)

20 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz; dms o-d_6) δ : 8.15-8.05 (m, 2H); 7.56 (d, 1H, 8Hz); 7.5-7.2 (m, 4H); 6.89 (d, 1H, 8Hz); 6.59 (s, fumarate); 5.37 (s, 2H); 4.03 (brd, 2H); 3.66 (brt, 1H); 3.07 (brs, 6H); 2.64 (brs, 4H); 2.32 (s, 3H); 1.79 (brd, 2H); 1.6-1.45 (m, 2H).

Analyse élémentaire pour : $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$; 0,75 $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

Calculée C : 61,84 ; H : 5,71 ; N : 7,21

25 Trouvée C : 61,98 ; H : 5,76 ; N : 7,36

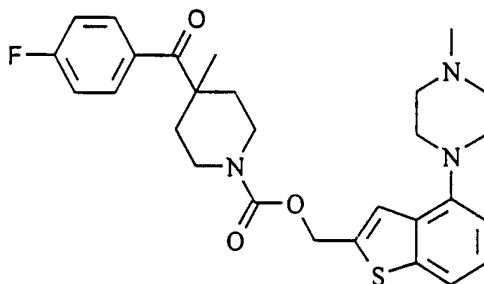
IR (KBr) : 3700-2300, 1709, 1700, 1606, 1480.

Masse (DCL, NH_3) : 496 (MH^+)

EXEMPLE 25

Le fumarate du 4-(4-fluorobenzoyl)-4-méthylpipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (25)

5



25A: la 1-tert-butyloxycarbonyl-4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine

- 10 Le p-toluènesulfonyle de la 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine (4,74 g; 11,9 mmol) est dissous dans 50 ml de méthanol en présence de 10% de triéthylamine (5 ml). Le di-tert-butyl dicarbonate (5,2 g; 23,7 mmol) est ajouté et la réaction est chauffée à
- 15 50°C pendant 20 minutes. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est repris dans 200 ml d'acétate d'éthyle et lavé successivement avec de l'HCl 0,1M (3 x 50 ml) et une solution saturée en NaCl. La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée
- 20 et concentrée sous pression réduite. Le dérivé **25A** est purifié par filtration sur silice avec un gradient d'éluants (5 à 10% EtOAc dans EDP).

Masse obtenue : 3,4 g (93%)

25

¹H-RMN (200 MHz; dmso-d₆) δ : 8,15-7,95 (m, 2H); 7,45-7,25 (m, 2H); 3,95 (brd, 2H); 3,61 (tt, 1H, J = 11Hz, J' = 3Hz); 2,89 (brt, 2H); 1,72 (brd, 2H); 1,6-1,2 (m, 2H); 1,38 (s, 9H).

30

25B: la 1-tert-butyloxycarbonyl-4-(4-fluorobenzoyl)-4-méthylpipéridine

Le dérivé **25A** (1,5 g; 4,9 mmol) est dissous à température ambiante et sous atmosphère d'azote dans 10 ml de DME. Du NaH (suspension dans l'huile à 50%; 355 mg; 7,3 mmol) est ajouté par petites portions. Un fort
5 dégagement est observé. La suspension est refroidie à 0°C et l'iodométhane (460 µl; 7,3 mmol) est ajouté. Le bain froid est retiré et la réaction est agitée 18 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré, concentré sous pression réduite et purifié
10 par chromatographie-éclair avec un mélange d'éluateurs (EtOAc-EDP = 10-90).

Masse obtenue : 1,48 g (94%)

¹H-RMN (200 MHz; dms_o-d₆) δ : 7,9-7,75 (m, 2H); 7,35-
15 7,20 (m, 2H); 3,55-3,35 (m, 2H); 3,15-2,95 (m, 2H);
2,1-1,9 (m, 2H); 1,6-1,4 (m, 2H); 1,36 (s, 12H).

25C: l'hydrochlorure de la 4-(4-fluorobenzoyl)-4-méthylpiperidine

20 Le composé **25B** (1,48 g; 4,6 mmol) est dissous, sous atmosphère d'azote, dans 50 ml d'une solution 1,3M d'HCl dans l'éther. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, 4 ml d'acide trifluoroacétique sont ajoutés. De l'acide trifluoroacétique (4 ml) sont
25 encore ajoutés après 2 heures supplémentaires. Le précipité formé est filtré et rincé abondamment avec une solution 1,3M d'HCl dans l'éther.

Masse obtenue : 1,00 g (84%)

30 ¹H-RMN (200 MHz; dms_o-d₆) δ : 8,96 (brs, 2H); 7,95-7,85 (m, 2H); 7,45-7,25 (m, 2H); 3,2-3,0 (m, 2H); 2,95-2,75 (m, 2H); 2,35-2,15 (m, 2H); 1,95-1,7 (m, 2H); 1,45 (s, 3H).

35

25: Le composé **25** est préparé suivant la même procédure que **5** à partir des réactifs suivants : **B** (375 mg; 1,4 mmol) ; DPC (475 mg; 2,1 mmol) ; triéthylamine (300 µl;

2,1 mmol) dans le dichlorométhane (3 ml) ; puis **25C**
(480 mg; 1,85 mmol) ; triéthylamine (500 μ l; 3,5 mmol)
dans le dichlorométhane (20 ml).

410 mg de la base libre sont obtenus après

5 purification.

Le sel est préparé par ajout de 93 mg d'acide
fumarique.

Masse obtenue : 420 mg (45%)

10

^1H -RMN (200 MHz; dmso- d_6) δ : 7,9-7,7 (m, 2H); 7,54 (d,
1H, 8Hz); 7.5-7.2 (m, 4H); 6.88 (d, 1H, 8Hz); 6.59 (s,
fumarate); 5.33 (s, 2H); 3,65-3,4 (m, 2H); 3,3-3,0 (m,
6H); 2,68 (brs, 4H); 2,35 (s, 3H); 2,15-1,9 (m, 2H);
15 1,7-1,5 (m, 2H); 1,37 (s, 3H).

Analyse élémentaire pour : $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$; 1,2 $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

Calculée C : 60,71 ; H : 5,72 ; N : 6,48

Trouvée C : 60,53 ; H : 5,59 ; N : 6,82

20

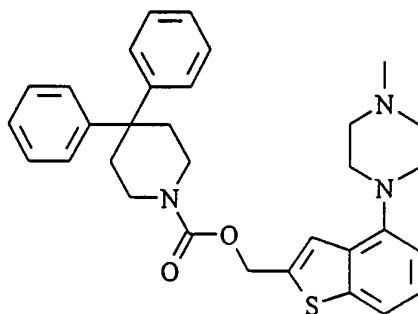
IR (KBr) : 3700-2300, 1696, 1595, 1461, 1246.

Rf (base) : 0,2 (NH_4OH -MeOH- CH_2Cl_2 = 0,5-5-95)

25

EXEMPLE 26

Le fumarate du 4,4-diphénylpipéridine-1-carboxylate de
4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle
(**26**)



30

- Le composé 26 est préparé suivant la même procédure que 5 à partir des réactifs suivants : B (375 mg; 1,4 mmol) ; DPC (475 mg; 2,1 mmol) ; triéthylamine (300 μ l; 2,1 mmol) dans le dichlorométhane (3 ml) ; puis
- 5 hydrochlorure de la 4,4-diphénylpipéridine (509 mg; 1,85 mmol) ; triéthylamine (500 μ l; 3,5 mmol) dans le dichlorométhane (20 ml).
- 368 mg de la base libre sont obtenus après purification.
- 10 Le sel est préparé par ajout de 81 mg d'acide fumarique.

Masse obtenue : 365 mg (38%)

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz; dmso- d_6) δ : 7,65-7,1 (m, 13H); 6.87 (d, 1H, 8Hz); 6.59 (s, fumarate); 5.33 (s, 2H); 3,40 (brs, 4H); 3,06 (brs, 4H); 2,64 (brs, 4H); 2,4-2,2 (m, 7H).

- 20 Analyse élémentaire pour : $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$; 1,2 $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$
Calculée C : 66,20 ; H : 6,05 ; N : 6,29
Trouvée C : 66,31 ; H : 5,99 ; N : 6,67

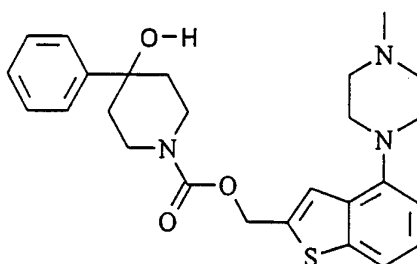
IR (KBr) : 3700-2300, 1702, 1447, 1246.

25

Rf (base) : 0,2 ($\text{NH}_4\text{OH-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ = 0,5-5-95)

EXEMPLE 27

- 30 Le fumarate du 4-hydroxy-4-phénylpipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (27)



- Le composé **27** est préparé suivant la même procédure que **5** à partir des réactifs suivants : **B** (375 mg; 1,4 mmol) ; DPC (475 mg; 2,1 mmol) ; triéthylamine (300 μ l; 2,1 mmol) dans le dichlorométhane (3 ml) ; puis hydrochlorure de la 4-hydroxy-4-phénylpipéridine (397 mg; 1,85 mmol) ; triéthylamine (500 μ l; 3,5 mmol) dans le dichlorométhane (20 ml).
- 367 mg de la base libre sont obtenus après purification (Rdt = 55%).
- Le sel est préparé par ajout de 50 mg d'acide fumarique à 200 mg de base libre.

Masse obtenue : 188 mg (75%)

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz; dms O-d_6) δ : 7,65-7,1 (m, 8H); 6,89 (d, 1H, 8Hz); 6,59 (s, fumarate); 5,38 (s, 2H); 3,91 (brd, 2H); 3,4-3,0 (m, 6H); 2,69 (brs, 4H); 2,36 (s, 3H); 2,0-1,5 (m, 4H).

Analyse élémentaire pour : $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$; 1,3 $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

Calculée C : 60,78 ; H : 5,92 ; N : 6,81

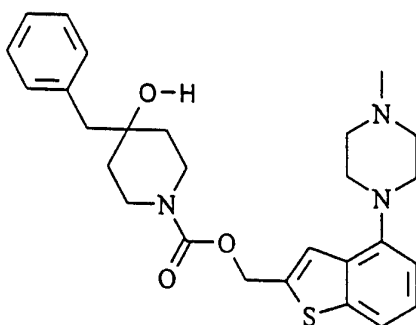
Trouvée C : 66,63 ; H : 5,92 ; N : 7,23

IR (KBr) : 3700-2300, 1689, 1568, 1441, 1360, 1279, 1239.

Rf (base) : 0,15 ($\text{NH}_4\text{OH-MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ = 0,5-5-95)

EXEMPLE 28

Le fumarate du 4-benzyl-4-hydroxypipéridine-1-
carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-
benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (28)



Le composé 28 est préparé suivant la même procédure que
5 à partir des réactifs suivants : B (375 mg; 1,4 mmol)
; DPC (475 mg; 2,1 mmol) ; triéthylamine (300 μ l; 2,1
mmol) dans le dichlorométhane (3 ml) ; puis la 4-
benzyl-4-hydroxypipéridine (431 mg; 2,1 mmol) ;
triéthylamine (300 μ l; 2,1 mmol) dans le
15 dichlorométhane (18 ml).

391 mg de la base libre sont obtenus après
purification.

Le sel est préparé par ajout de 87 mg d'acide
fumarique.

20

Masse obtenue : 288 mg (34%)

¹H-RMN (200 MHz; dmso-d₆) δ : 7,56 (d, 1H, 8Hz); 7,43
(s, 1H); 7,35-7,15 (m, 6H); 6,90 (d, 1H, 8Hz); 6,60 (s,
25 fumarate); 5,33 (s, 2H); 3,74 (brd, 2H); 3,10 (brs,
6H); 2,68 (brs, 6H); 2,37 (s, 3H); 1,38 (brs, 4H).

Analyse élémentaire pour : C₂₇H₃₃N₃O₃S ; 1 C₄H₄O₄

Calculée C : 62,50 ; H : 6,26 ; N : 7,05

30 Trouvée C : 62,56 ; H : 6,26 ; N : 7,11

IR (KBr) : 3700-2300, 1696, 1642, 1575, 1447, 1441, 1239.

Rf (base) : 0,1 (NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂= 0,5-5-95)

5

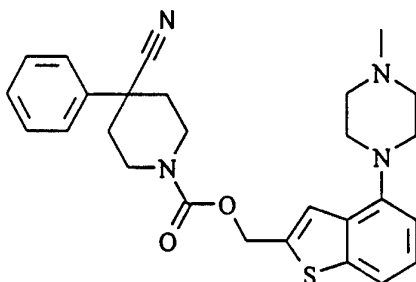
Masse (DCL, NH₃) : 480 (MH⁺)

10

EXEMPLE 29

Le fumarate du 4-cyano-4-phénylpipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (29)

15



20 Le composé 29 est préparé suivant la même procédure que 5 à partir des réactifs suivants : B (375 mg; 1,4 mmol) ; DPC (475 mg; 2,1 mmol) ; triéthylamine (300 µl; 2,1 mmol) dans le dichlorométhane (3 ml) ; puis l'hydrochlorure de la 4-cyano-4-phénylpipéridine (493 mg; 2,1 mmol) ; triéthylamine (498 µl; 3,6 mmol) dans 25 le dichlorométhane (18 ml).

329 mg de la base libre sont obtenus après purification.

Le sel est préparé par ajout de 78 mg d'acide

30 fumarique.

Masse obtenue : 302 mg (35%)

¹H-RMN (200 MHz; dmsO-d₆) δ : 7,65-7,15 (m, 8H); 6.87 (d, 1H, 8Hz); 6.57 (s, fumarate); 5.38 (s, 2H); 4,18 (brd, 2H); 3,07 (brs, 6H); 2,65 (brs, 4H); 2,32 (s, 3H); 2,25-1,8 (m, 4H).

5

Analyse élémentaire pour : C₂₇H₃₀N₄O₂S ; 1,1 C₄H₄O₄

Calculée C : 62,62 ; H : 5,76 ; N : 9,30

Trouvée C : 62,59 ; H : 5,73 ; N : 9,40

10 IR (KBr) : 3700-2300, 1702, 1575, 1447, 1239.

Rf (base) : 0,2 (NH₄OH-MeOH-CH₂Cl₂= 0,5-5-95)

Masse (DCI, NH₃) : 475 (MH⁺)

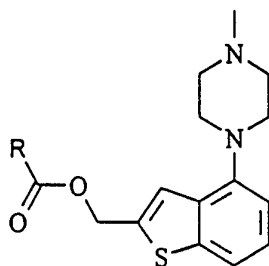
15

EXEMPLES 30 à 40

- 20 30: Le fumarate du 4-benzylpipéridine-1-carboxylate de
4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle
31: Le fumarate du 3-phénylpipéridine-1-carboxylate de
4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle
32: Le fumarate du 4-(3-phénylpropyl)pipéridine-1-
25 carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-
benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle
33: Le fumarate du 4-phénoxypipéridine-1-carboxylate de
4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle
34: Le fumarate du 4-phénylaminopipéridine-1-
30 carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-
benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle
35: Le fumarate du 4-benzoylaminopipéridine-1-
carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-
benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle

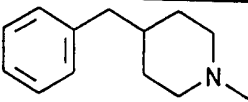
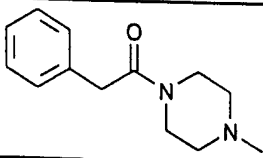
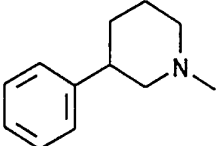
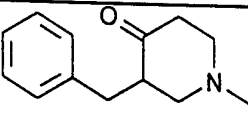
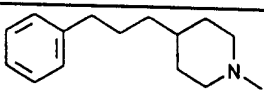
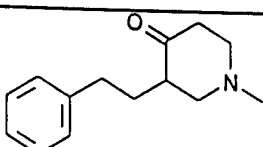
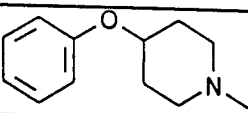
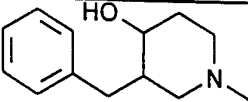
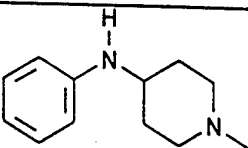
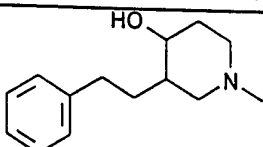
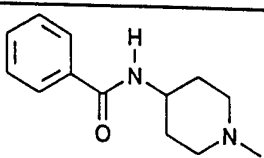
35

- 36: Le fumarate du 4-phénylacétylpipérazine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle
- 37: Le fumarate du 3-benzyl-4-oxopipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle
- 38: Le fumarate du 4-oxo-3-phénéthylpipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle
- 39: Le fumarate du 3-benzyl-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle
- 40: Le fumarate du 4-hydroxy-3-phénéthylpipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle



20

- Les composés 30 à 40 sont préparés suivant la même procédure que 5 à partir des réactifs suivants : B (375 mg; 1,4 mmol) ; DPC (475 mg; 2,1 mmol) ; triéthylamine (300 μ l; 2,1 mmol) dans le dichlorométhane (3 ml) ; puis hydrochlorure de l'amine RNH₂ (1,85 mmol) ; triéthylamine (500 μ l; 3,5 mmol) dans le dichlorométhane (20 ml).
- Le sel est préparé par ajout d'acide fumarique (1 équivalent).

N°	R-	Rdt	N°	R-	Rdt
30		41%	36		42%
31		45%	37		37%
32		50%	38		37%
33		38%	39		45%
34		35%	40		47%
35		51%			

RESULTATS BIOLOGIQUES

5

Les récepteurs humains 5HT_{1Da} et 5HT_{1Db} ont été clonés selon les séquences publiées par M. Hamblin et M. Metcalf, Mol. Pharmacol., **40**,143 (1991) et Weinshenk et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. **89**,3630 (1992).

10 La transfection transitoire et la transfection permanente des gènes de ces récepteurs ont été réalisées dans des lignées cellulaires Cos-7 et CHO-K₁ en utilisant un électroporateur.

15 La lignée cellulaire HeLa HA7 exprimant le récepteur 5HT_{1A} humain a été obtenue de Tulco (Duke Univ., Durham, N.C., USA) et cultivée selon la méthode de Fargin et coll., J. Biol. Chem. **264**,14848 (1989).

L'étude de la liaison des dérivés de la présente invention avec les récepteurs 5HT_{1D}α, 5HT_{1D}β et 5HT_{1A} humains a été réalisée selon la méthode décrite par P. Pauwels et C. Palmier (Neuropharmacology, 33, 67, 1994).

5 Les milieux d'incubation pour ces mesures de liaison comprennent 0.4 ml de préparation de membrane cellulaire, 0.05ml d'un ligand tritié [[3H]-5CT (concentration finale : 2nM) pour les récepteurs 5HT_{1D}α et 5HT_{1D}β et [3H]-8OH-DPAT (concentration finale : 1
10 nM) pour le récepteur 5HT_{1A}] et 0.05 ml de la molécule à tester (concentrations finales de 0.1 nM à 1000 nM) ou 10 μM (concentration finale) de sérotonine (5HT_{1D}α et 5HT_{1D}β) ou 1 μM (concentration finale) de spiroxatrine (5HT_{1A}).

15 L'étude de l'inhibition de la formation d'AMP cyclique (stimulée par la forskoline) médiée par le récepteur 5HT_{1D}β humain a été réalisée dans les cellules CHO-K1 transfectées par le récepteur selon la technique décrite préalablement pour le récepteur
20 5HT_{1D}β (P. Pauwels et C. Palmier, Neuropharmacology, 33, 67, 1994).

RESULTATS OBTENUS

Exemples	Ki (nM)			EC50* (nM)
	5HT _{1D} α	5HT _{1D} β	5HT _{1A}	5HT _{1D} β
5	1.3	0.7	36	> 1000
7	1.4	1.1	43	> 1000
13	4.6	1	54	> 1000
14	3.4	1.5	107	> 1000

25

*Activité agoniste intrinsèque (inhibition de la formation d'AMP cyclique induite par la forskoline, médiée par les récepteurs 5HT_{1D}β dans les cellules CHO-K₁)

30

Comme l'indiquent les quelques exemples illustratifs décrits dans le tableau ci-dessus, les

dérivés de la présente invention sont des ligands très affins et sélectifs pour les récepteurs humains 5HT_{1D} α et 5HT_{1D} β et dénués de toute activité agoniste. Les dérivés de la présente invention sont capables
5 d'antagoniser l'inhibition de la formation de c-AMP induite par la 5-CT, dans les cellules CHO-K₁ où le récepteur 5HT_{1D} β humain a été cloné, et dans les cellules C₆ où le récepteur 5HT_{1D} α a été cloné.

Les dérivés de la présente invention sont en outre
10 capables d'inhiber la contraction induite par le 5-hydroxy-tryptamine dans les anneaux de veine saphène de lapin et d'antagoniser l'inhibition induite par la 5-carboxamido-tryptamine (5-CT) au niveau de la libération de sérotonine dans les tranches de cerveau
15 de cobaye.

Ces résultats montrent que les dérivés de la présente invention sont, non seulement des ligands très affins et sélectifs pour les récepteurs 5HT_{1D} α et 5HT_{1D} β mais également des antagonistes puissants au niveau de
20 ces récepteurs.

Les composés ayant une action antagoniste sélective au niveau des récepteurs "5HT₁-like" et/ou 5HT_{1D} tels que ceux décrits dans la présente invention peuvent exercer un effet bénéfique sur des patients souffrant
25 de désordres au niveau du système nerveux central. De ce fait, la présente invention comprend également une méthode pour traiter de tels patients, méthode qui met en oeuvre l'administration d'une dose active d'un composé répondant à la formule générale (I). En
30 particulier, les composés de la présente invention trouvent leur utilité à titre d'ingrédient actif dans des compositions médicamenteuses pour prévenir ou traiter divers types de conditions pathologiques tels que certains désordres psychiatriques (anxiété,
35 dépression, agressivité, attaques de panique, désordres compulsifs obsessionnels, schizophrénie, tendance au suicide), certains désordres neurodégénératifs (démence de type Alzheimer,

Parkinsonisme, chorée de Huntington), l'anorexie, la boulimie, les troubles liés à l'alcoolisme, les accidents vasculaires cérébraux, la douleur, la migraine, ou encore les céphalées diverses.

5 Les dérivés de la présente invention trouvent également leur utilité dans le traitement des désordres endocriniens tels que l'hyperprolactinémie, le traitement des vasospasmes, de l'hypertension et des désordres gastro-intestinaux dans lesquels
10 interviennent des changements au niveau de la motilité et de la sécrétion.

Les dérivés de la présente invention sont également capables de contrôler la croissance et la prolifération de cellules gliales de type C₆ transfectées par le gène
15 du récepteur 5HT_{1D} β , stimulée par un neurotransmetteur tel que la sérotonine. A ce titre, les dérivés de la présente invention trouvent également leur utilité dans le traitement du cancer et autres désordres liés à la prolifération cellulaire.

20 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule générale I ou un de ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, mélangé ou associé à un excipient approprié. Ces compositions
25 peuvent revêtir, par exemple, la forme de compositions solides, liquides, d'émulsions, lotions ou crèmes.

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

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

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

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

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

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,25 g) par jour de préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active, de préférence de 1 mg à 50 mg.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter. Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention [dans ces exemples, le terme "composant actif" désigne un ou plusieurs (généralement un) des composés de formule (I) selon la présente invention]:

Comprimés

On peut les préparer par compression directe ou en passant par une granulation au mouillé. Le mode opératoire par compression directe est préféré mais il peut ne pas convenir dans tous les cas selon les doses et les propriétés physiques du composant actif.

A - Par compression directe

	mg pour 1 comprimé
composant actif	10,0
cellulose microcristalline B.P.C.	89,5
stéarate de magnésium	0,5
le comprimé a une masse de 100,0 mg.	

On passe le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 μ m de côté, on mélange avec les excipients et on comprime à l'aide de poinçons de 6,0 mm. On peut préparer des comprimés présentant d'autres résistances mécaniques en modifiant le poids de compression avec utilisation de poinçons appropriés.

B - Granulation au mouillé

	mg pour un comprimé
composant actif	10,0
5 lactose Codex	74,5
amidon Codex	10,0
amidon de maïs pré-gélatinisé Codex	5,0
stéarate de magnésium	<u>0,5</u>
Poids à la compression	100,0

10

On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 μ m et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon pré-gélatinisé. On humidifie les poudres mélangées par de l'eau purifiée, on met à l'état de granulés, on sèche, on tamise et on mélange avec le stéarate de magnésium. Les granulés lubrifiés sont mis en comprimés comme pour les formules par compression directe. On peut appliquer sur les comprimés une pellicule de revêtement au moyen de matières filmogènes appropriées, par exemple la méthylcellulose ou l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose, selon des techniques classiques. On peut également revêtir les comprimés de sucre.

25 Capsules

	mg pour une capsule
composant actif	10,0
* amidon 1500	89,5
stéarate de magnésium Codex	<u>0,5</u>
30 Poids de remplissage	100,0

*une forme d'amidon directement compressible provenant de la firme Colorcon Ltd, Orpington, Kent, Royaume Uni.

On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 μ m et on mélange avec les autres substances. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure n°2 sur une machine à remplir appropriée. On peut préparer d'autres unités

35

de dosage en modifiant le poids de remplissage et, lorsque c'est nécessaire, en changeant la dimension de la capsule.

5 Sirop

mg par dose de 5 ml

	composant actif	10,0
	saccharose Codex	2750,0
	glycérine Codex	500,0
10	tampon)	
	arôme)	
	colorant)	q.s.
	préservateur)	
	eau distillée	5,0

15

On dissout le composant actif, le tampon, l'arôme, le colorant et le préservateur dans une partie de l'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le restant de l'eau à 80°C et on y dissout le saccharose puis on refroidit. On combine les deux solutions, on règle le volume et on mélange. Le sirop obtenu est clarifié par filtration.

20

Suppositoires

25	Composant actif	10,0 mg
	* Witepsol H15 complément à	1,0 g
	* Marque commercialisée pour Adeps Solidus de la Pharmacopée Européenne.	

On prépare une suspension du composant actif dans le Witepsol H15 et on l'introduit dans une machine appropriée avec moules à suppositoires de 1 g.

30

Liquide pour administration par injection intraveineuse

		g/l
35	composant actif	2,0
	eau pour injection Codex complément à	1000,0

On peut ajouter du chlorure de sodium pour régler la tonicité de la solution et régler le pH à la stabilité maximale et/ou pour faciliter la dissolution du composant actif au moyen d'un acide ou d'un alcali dilué ou en ajoutant des sels tampons appropriés. On prépare la solution, on la clarifie et on l'introduit dans des ampoules de dimension appropriée qu'on scelle par fusion du verre. On peut également stériliser le liquide pour injection par chauffage à l'autoclave selon l'un des cycles acceptables. On peut également stériliser la solution par filtration et introduire en ampoule stérile dans des conditions aseptiques. La solution peut être introduite dans les ampoules en atmosphère gazeuse.

Cartouches pour inhalation

	g/cartouche
composant actif micronisé	1,0
lactose Codex	39,0

Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules avant mélange avec du lactose pour comprimés dans un mélangeur à haute énergie. Le mélange pulvérulent est introduit en capsules de gélatine dure n°3 sur une machine à encapsuler appropriée. Le contenu des cartouches est administré à l'aide d'un inhalateur à poudre.

Aérosol sous pression à valve doseuse

	mg/dose	pour	1
boîte			
composant actif micronisé	0,500	120 mg	
acide oléique Codex	0,050	12 mg	
trichlorofluorométhane pour usage pharmaceutique	22,25	5,34 g	

dichlorodifluorométhane pour usage

pharmaceutique

60,90

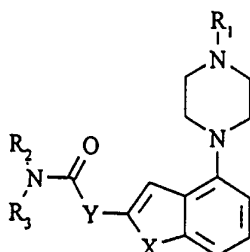
14,62 g

Le composant actif est micronisé dans un broyeur à
5 énergie de fluide et mis à l'état de fines particules.
On mélange l'acide oléique avec le
trichlorofluorométhane à une température de 10-15°C et
on introduit dans la solution à l'aide d'un mélangeur à
haut effet de cisaillement le médicament micronisé. La
10 suspension est introduite en quantité mesurée dans des
boîtes aérosol en aluminium sur lesquelles on fixe des
valves doseuses appropriées délivrant une dose de 85 mg
de la suspension ; le dichlorodifluorométhane est
introduit dans les boîtes par injection au travers des
15 valves.

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule générale (I)

5



(I)

dans laquelle,

R_1 représente H ou un alkyle en C_1 à C_6 ,

10 X représente O, S, NR'_1 où R'_1 représente H ou un alkyle en C_1 à C_6 ,

Y peut être omis ou représenter $-Y_1-$, $-(CH_2)_n-Y_1-$, $-Ar-Y_1-$, $-(CH_2)_n-NHCO-$, $-Ar-NHCO-$ ou $-CH(R_4)NHCO$ avec $Y_1 = -O(CH_2)_m-$ ou $-NH(CH_2)_m-$

15 m et n représentent indépendamment un nombre entier compris entre 1 et 6,

R_2 , R_3 peuvent être identiques ou différents ; dans ce premier cas, ils représentent H, un alkyle, un cycloalkyle, un aryle, un arylalkyle pouvant être

20 diversement substitués, ou encore, R_2 et R_3 , peuvent être pris ensemble ; dans ce deuxième cas, ils forment un cycle avec

l'atome d'azote auquel ils sont attachés, notamment un cycle choisi dans le groupe comprenant une

25 azétidine, une pyrrolidine, une pipéridine, une pipérazine, une morpholine, une azétidinone, une pyrrolidinone, une pipéridinone, ce cycle pouvant être diversement substitué par un ou plusieurs

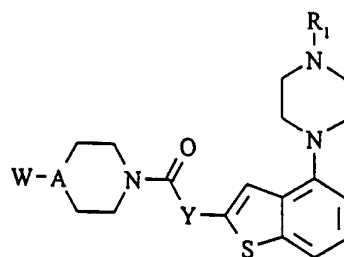
résidus choisis dans le groupe comprenant R_5 , OR_5 , OH , CN , NO_2 , COR_5 , $CONHR_5$, $NHCONHR_5$, NHR_5 , $NHCOR_5$,

30 CHO , CO_2R_5 , SR_5 , CF_3 , Cl , Br , F et I dans lesquels R_5 représente une unité choisie dans le groupe

comportant un alkyle linéaire ou ramifié comportant

- de 1 à 6 atomes de carbone, un cycloalkyle comprenant de 3 à 8 atomes de carbone et un aryle ou un arylalkyle dans lesquels aryle représente notamment un phényl ou un naphtyle, pouvant être diversement substituée par un ou plusieurs résidus, en particulier un résidu choisi dans le groupe comprenant un fluor, un brome, un chlore, un alkyle, un radical OCH_3 et CF_3 ,
- R_4 représente un alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone, un aryle ou un arylalkyle pouvant être substitué par un hydroxyle, une amine, un thiol, un thiométhyle,
- avec la restriction que, lorsque Y est omis et que X représente S, alors R_2 et R_3 forment obligatoirement une pipérazine, pouvant être diversement substituée avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, et leurs sels, hydrates, solvates et bioprécurseurs physiologiquement acceptables pour leur usage thérapeutique, ainsi que leurs isomères géométriques et optiques ou leurs mélanges en toutes proportions et sous forme racémique.
2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_2 et R_3 ainsi que l'atome d'azote auquel ils sont attachés forment un cycle, notamment une pipérazine ou une pipéridine, cycle substitué par un résidu aryle ou arylalkyle.
3. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que R_1 représente un méthyle.
4. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que X représente S.
5. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que Y est omis.
6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que Y représente $-\text{Y}_1-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{Y}_1-$ ou $-\text{Ar}-\text{Y}_1-$ avec Y_1 et n tels que définis dans la revendication 1.
7. Composés selon l'une quelconque des revendications

- 1 à 4, caractérisés en ce que Y représente $-\text{CH}(\text{R}_4)\text{NHCO}-$, avec R_4 tel que défini dans la revendication 1.
8. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que Y représente $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCO}-$, ou $-\text{Ar}-\text{NHCO}-$, avec n tel que défini dans la revendication 1.
9. Composés selon l'une des revendications 1 à 8 à l'état de sel acceptable pour l'usage thérapeutique caractérisés en ce que ces sels sont des chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, méthane-sulfonates, fumarates, maléates ou succinates.
10. Composé selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule Ia



(Ia)

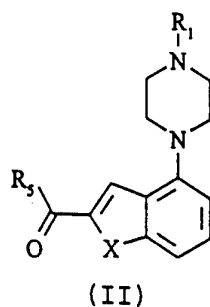
- dans laquelle R_1 et Y sont définis comme dans la formule (I), A représente N ou CH et W représente un reste aromatique, en particulier un phényle, phènalkyle, naphtyle, tétrahydronaphtyle pouvant être diversement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un éther, un thioéther, un nitrile, un nitro, une amine et ses dérivés carbamates, urée, sulfonamide et amide, un carbonyle y compris une cétone, une amide, un carbamate ou une urée, un trifluorométhyle, une sulfone ou une sulfonamide.
11. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont choisis dans le groupe comprenant:

- le fumarate de la [4-(2,3-diméthyl-phényl)-
pipérazin-1-yl]-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-
benzo[b]thiophène-2-yl]-méthanone (1),
- 5 - le fumarate de la N-{3-(4-(2,3-diméthyl-phényl)-
pipérazine-1-carbonyl)-phényl}-4-(4-méthyl-
pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-carboxamide
(2),
- le fumarate de la N-{2-[4-(2,3-diméthyl-phényl)-
pipérazin-1-yl]-2-oxo-éthyl}-4-(4-méthyl-pipérazin-
10 1-yl)-benzo[b]thiophène-2-carboxamide (3),
- l'hémifumarate de la N-[(1S)-(1-carbamoyl-2-phényl-
éthyl)]-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]
thiophène-2-carboxamide (4),
- le fumarate du 4-(2,3-diméthyl-phényl)- pipérazine
15 1-carboxylate de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]
thiophène-2-ylméthyle (5),
- l'hémifumarate du 4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazine-
1-carboxylate de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-
benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (6),
- 20 - l'hémifumarate du 4-(2,4-diméthyl-phényl)-
pipérazine-1-carboxylate de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-
yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (7),
- le fumarate du 4-benzyl-pipérazine-1-carboxylate de
4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-
25 ylméthyle (8),
- l'hémifumarate du 4-(2,4,6-triméthyl-phényl)-
pipérazine-1-carboxylate de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-
yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (9),
- le fumarate du 4-naphalène-1-yl-pipérazine-1-
30 carboxylate de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-
benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (10),
- le fumarate du 4-phényl-pipéridine-1-carboxylate de
4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-
ylméthyle (11),
- 35 - le fumarate du 4-phényl-3,6 dihydro-2H-pyridine-1-
carboxylate de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-
benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (12),

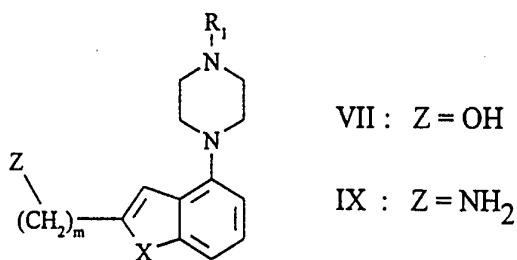
- le fumarate de la 1-4(2,3-diméthyl-phényl)-
pipérazin-1-yl]-2-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-
benzo[b]thiophèn-2-ylméthoxy]-éthanone (13),
- 5 - le fumarate de la 1-[4-(2,3-diméthyl-phényl)-
pipérazin-1-yl]-4-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-
benzo[b]thiophèn-2-ylméthoxy]-butan-1-one (14),
- le fumarate de la N-éthyl 5-[4-(4-méthyl-pipérazin-
1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthoxy]-pentanamide
(15),
- 10 - le fumarate de la N-éthyl 5-[4-(4-méthyl-pipérazin-
1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthoxy]-hexanamide (16),
- le 4-(2,3-diméthyl-phényl)-pipérazine-1-carboxylate
de 4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-1H-indol-2-ylméthyle
(17),
- 15 - le fumarate de la [4-(2,3-diméthyl-phényl)-
pipérazin-1-yl]-[4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-
benzofuran-2-yl]-méthanone (18),
- le fumarate de la N-{4-[4-(2,3-diméthylphényl)
pipérazin-1-yl]-4-oxo-butyl}-4-(4-méthyl-pipérazin-
1-yl)benzo[b]thiophène-2-carboxamide (19),
- 20 - le fumarate du 4-phénéthylpipérazine-1-carboxylate
de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-
ylméthyle (20),
- le fumarate du 4-(4-fluorobenzoyl)pipérazine-1-
carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-
yl)benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (21),
- 25 - le fumarate du 4-benzoylpipéridine-1-carboxylate de
4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-
ylméthyle (22),
- 30 - le fumarate du 4-(2,3,4,5,6-
pentaméthylbenzoyl)pipéridine-1-carboxylate de 4-(4-
méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle
(23),
- le fumarate du 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine-1-
carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-
benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (24),
- 35 - le fumarate du 4-(4-fluorobenzoyl)-4-
méthylpipéridine-1-carboxylate de 4-(4-

- méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (25),
- le fumarate du 4,4-diphénylpipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (26),
 - le fumarate du 4-hydroxy-4-phénylpipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (27),
 - le fumarate du 4-benzyl-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (28),
 - le fumarate du 4-cyano-4-phénylpipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (29),
 - le fumarate du 4-benzylpipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (30),
 - le fumarate du 3-phénylpipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (31),
 - le fumarate du 4-(3-phénylpropyl)pipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (32),
 - le fumarate du 4-phénoxypipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (33),
 - le fumarate du 4-phénylaminopipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (34),
 - le fumarate du 4-benzoylaminopipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (35),
 - le fumarate du 4-phénylacétylpipérazine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (36),
 - le fumarate du 3-benzyl-4-oxopipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophèn-2-ylméthyle (37),

- le fumarate du 4-oxo-3-phénéthylpipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (38),
 - le fumarate du 3-benzyl-4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (39),
 - le fumarate du 4-hydroxy-3-phénéthylpipéridine-1-carboxylate de 4-(4-méthylpipérazin-1-yl)-benzo[b]thiophène-2-ylméthyle (40).
12. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans lesquels R_1 , X, R_2 et R_3 sont définis comme précédemment et Y est omis ou représente $-(CH_2)_n-NHCO$, $Ar-NHCO$ ou $CH(R_4)NHCO$, caractérisé en ce que l'on condense un dérivé d'acide carboxylique de formule générale (II):



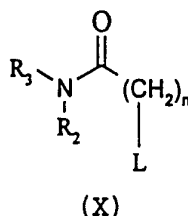
- dans laquelle R_1 et X sont définis comme précédemment et R_5 représente OH, O-alkyle, Cl ou le groupe " R_5CO " représente toute forme activée dérivée d'un acide carboxylique, avec une amine appropriée qui dépendra de la nature de Y.
13. Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, dans lesquels R_1 , X, R_2 et R_3 sont définis comme précédemment et Y représente $-O(CH_2)_m-$ ou $-NH-(CH_2)_m-$, caractérisé en ce que l'on condense une amine de formule III (R_2 R_3 NH) et un intermédiaire de formule VII ($Z=OH$) ou (IX) ($Z=NH_2$)



avec un dérivé de formule VIII (X_1 -CO- X_2) dans laquelle
 X_1 et X_2 représentent un groupe partant, en
 5 particulier un halogène, un groupe O-alkyle, un
 groupe O-aryle, un groupe succinimyle, phthalyle, ou
 imidazolyle.

14. Procédé de préparation des composés de formule (I)
 selon la revendication 1, dans lesquels R_1 , X, R_2 et
 10 R_3 sont définis comme précédemment et Y
 représente $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-$, caractérisé en ce que
 l'on condense un intermédiaire de formule (VII)
 décrit selon la revendication 13 avec un électrophile
 de formule générale X:

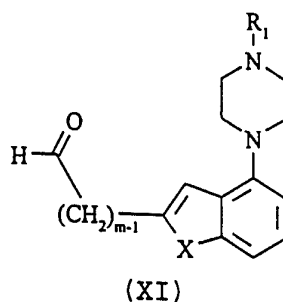
15



- 20 dans laquelle R_2 , R_3 et n sont définis comme
 précédemment et L représente un groupe partant tel
 qu'un halogène comme le chlore, l'iode ou le brome,
 un tosylate, un mésylate ou un triflate.

15. Procédé de préparation des composés de formule (I)
 25 selon la revendication 1, dans lesquels R_1 , X, R_2 et
 R_3 sont définis comme précédemment et Y représente
 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_m-$ ou $-Ar-NH-(CH_2)_m-$, caractérisé en
 ce que l'on condense un aldéhyde de formule générale
 (XI):

30



- 5 dans laquelle R_1 , X et m sont définis comme précédemment, avec une amine appropriée de formule IV ($R_2R_3N-CO-(CH_2)_n-NH_2$) ou de formule V ($R_2R_3N-CO-Ar-NH_2$) par amination réductrice.
- 10 16. Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'il met en oeuvre la transformation d'un composé de formule (I) en un autre composé de formule (I).
- 15 17. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédient actif, un composé selon l'une des revendications 1 à 11, en combinaison avec un véhicule thérapeutiquement acceptable.
18. A titre de médicament, un composé de formule générale I selon l'une des revendications 1 à 11.
- 20 19. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour la fabrication de médicaments destinés à être utilisés pour le traitement tant curatif que préventif de la dépression et des désordres compulsifs obsessionnels, de l'anxiété, des attaques de
- 25 panique, de la schizophrénie, de l'agressivité, de l'alcoolisme, de la boulimie, de l'anorexie, des dysfonctionnements sexuels, de la douleur et des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer, ainsi que pour le
- 30 traitement des tumeurs cancéreuses.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
P 'FR 96/00853

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D333/70 A61K31/495 C07D333/56 C07D209/12 C07D307/85
C07D409/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,94 06789 (MERRELL DOW PHARMA) 31 March 1994 cited in the application see page 71; example 38 see page 1, line 12 - page 2, line 13; claims see page 81; example 49 see page 95; example 63B ---	1-19
A	WO,A,94 13659 (LUNDBECK & CO AS H ;MOLTZEN EJNER K (DK); PERREGAARD JENS KRISTIAN) 23 June 1994 cited in the application see abstract; claims --- -/--	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 October 1996

Date of mailing of the international search report

10.10.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Paisdor, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/FR 96/00853

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,94 15919 (WYETH JOHN & BROTHER LTD ;CLIFFE IAN ANTHONY (GB); BRIGHTWELL CHRI) 21 July 1994 cited in the application see abstract; claims -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 96/00853

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO-A-9406789	31-03-94	US-A-	5436246	25-07-95
		AU-B-	671494	29-08-96
		AU-A-	5132193	12-04-94
		CA-A-	2144947	31-03-94
		EP-A-	0660832	05-07-95
		FI-A-	951249	16-03-95
		HU-A-	72662	28-05-96
		JP-T-	8501559	20-02-96
		NO-A-	951015	15-05-95
		NZ-A-	256561	25-06-96

WO-A-9413659	23-06-94	AU-A-	5561894	04-07-94
		CA-A-	2151378	23-06-94
		CZ-A-	9501517	17-01-96
		EP-A-	0673375	27-09-95
		FI-A-	952824	08-06-95
		HU-A-	73632	28-08-96
		JP-T-	8504410	14-05-96
		NO-A-	952275	03-08-95
		NZ-A-	258117	27-08-96
		SK-A-	76195	08-11-95
		ZA-A-	9309203	08-08-94

WO-A-9415919	21-07-94	AU-A-	5819794	15-08-94
		EP-A-	0678090	25-10-95
		JP-T-	8505156	04-06-96

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No
PCT/FR 96/00853

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07D333/70 A61K31/495 C07D333/56 C07D209/12 C07D307/85 C07D409/12		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO,A,94 06789 (MERRELL DOW PHARMA) 31 Mars 1994 cité dans la demande voir page 71; exemple 38 voir page 1, ligne 12 - page 2, ligne 13; revendications voir page 81; exemple 49 voir page 95; exemple 63B ---	1-19
A	WO,A,94 13659 (LUNDBECK & CO AS H ;MOLTZEN EJNER K (DK); PERREGAARD JENS KRISTIAN) 23 Juin 1994 cité dans la demande voir abrégé; revendications ---	1-19
-/--		
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 3 Octobre 1996		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 1 0. 10. 96
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Paisdor, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De le Internationale No
PCT/FR 96/00853

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO,A,94 15919 (WYETH JOHN & BROTHER LTD ;CLIFFE IAN ANTHONY (GB); BRIGHTWELL CHRI) 21 Juillet 1994 cité dans la demande voir abrégé; revendications -----	1-19

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs . . . membres de familles de brevets

De le Internationale No
PCT/FR 96/00853

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9406789	31-03-94	US-A- 5436246	25-07-95
		AU-B- 671494	29-08-96
		AU-A- 5132193	12-04-94
		CA-A- 2144947	31-03-94
		EP-A- 0660832	05-07-95
		FI-A- 951249	16-03-95
		HU-A- 72662	28-05-96
		JP-T- 8501559	20-02-96
		NO-A- 951015	15-05-95
		NZ-A- 256561	25-06-96

WO-A-9413659	23-06-94	AU-A- 5561894	04-07-94
		CA-A- 2151378	23-06-94
		CZ-A- 9501517	17-01-96
		EP-A- 0673375	27-09-95
		FI-A- 952824	08-06-95
		HU-A- 73632	28-08-96
		JP-T- 8504410	14-05-96
		NO-A- 952275	03-08-95
		NZ-A- 258117	27-08-96
		SK-A- 76195	08-11-95
ZA-A- 9309203	08-08-94		

WO-A-9415919	21-07-94	AU-A- 5819794	15-08-94
		EP-A- 0678090	25-10-95
		JP-T- 8505156	04-06-96
