

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 04311

(54) Dérivés de carbostyrile, leurs procédés de préparation et leur application en thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 215/22; A 61 K 31/47; C 07 D 401/06.

(22) Date de dépôt..... 4 mars 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 6 mars 1980, n° 28805/80; 20 août 1980, n° 115022/80.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 37 du 11-9-1981.

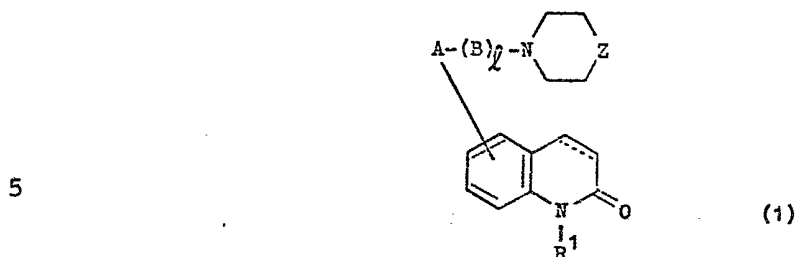
(71) Déposant : Société dite : OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD, résidant au Japon.

(72) Invention de : Kazuo Banno, Takafumi Fujioka, Masaaki Osaki et Kazuyuki Nakagawa.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de carbostyrile et, plus particulièrement, à de nouveaux dérivés de carbostyrile et leurs sels répondant à la formule générale (1):



dans laquelle:

R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, un groupe phényl alcoyle inférieur, un groupe alcényle inférieur, un groupe alcynyle inférieur;

10 $\underline{A}$ représente un groupe répondant à la formule

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, ou un groupe de formule $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}=\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}_2\text{CH}- \end{array}$
 R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur;

15 $\underline{B}$ représente un groupe alcoylène inférieur;

$\underline{l} = 1$ lorsque $\underline{A}$ représente un groupe de formule

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, ou $\underline{l} = 0$ ou 1 lorsque $\underline{A}$ représente un groupe
 $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}=\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}_2\text{CH}- \end{array}$;

20 $\underline{Z}$ représente un groupe de formule >N-R^3 ou $\text{>C} \begin{array}{l} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{array}$
 R^3 représentant un groupe phényle substitué portant

de 1 à 3 substituants, sur le groupe phényle, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, alcoxy(inf.)carbonyle, carboxyle, 25 alcoyl(inf.)thio, alcanoyl inférieur, hydroxyle, nitro, amino et cyano; ou R^3 représentant un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le groupe phényle, un groupe phényl alcoyle inférieur ou un groupe tétralinyne, c'est-à-dire un groupe 30 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle;

R^4 représentant un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le groupe phényle, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle inférieur et les groupes alcoxy inférieur; ou R^4 représentant un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène (inf.)dioxy comme substituant sur le groupe phényle, un groupe phényl alcoyle inférieur, un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle ou un groupe de formule

R^5 représentant un atome



d'hydrogène, un groupe hydroxyle ou un groupe alcanoyle inférieur; et, lorsque $R^5 = H$ la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du noyau pipéridine peut être une double liaison obtenue par élimination des atomes α -hydrogène en positions 3 et 4 du noyau pipéridine; la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile étant une liaison simple ou une double liaison.

Les dérivés de carbostyrile suivant la présente invention ont une activité antihistaminique et une activité régulatrice du système nerveux central, et sont utilisables comme agents antihistaminiques et agents régulateurs du système nerveux central.

Les dérivés de carbostyrile suivant la présente invention sont de puissants régulateurs agissant sur les mouvements d'agressivité de la souris isolée de ses congénères pendant un long laps de temps. C'est ainsi que, par comparaison avec le Diazepam, composé connu pour avoir une puissante activité de ce type, les composés suivant la présente invention agissent de façon remarquable sur les mouvements d'agressivité des souris, et il s'ensuit qu'ils sont particulièrement intéressants comme sédatifs, médicaments antianxiété, et comme médicaments utilisables dans les cas de psychose maniaco-dépressive. En outre, les composés suivant la présente invention améliorent fortement l'anesthésie et le sommeil lorsqu'ils sont utilisés en association avec des anesthésiques et des hypnotiques. Les composés suivant la présente invention sont également intéressants comme pré-anesthésiques et comme

somnifères, en sus de leur puissant effet précité sur les mouvements d'agressivité chez la souris.

En outre, en ce qui concerne leurs activités de régulation du système nerveux central, les composés suivant
5 l'invention présentent diverses activités pharmacologiques et notamment une activité relaxante musculaire, une action de ptose, une activité hypothermique, une activité de régulation des mouvements spontanés, une activité de régulation de l'hypermotilité chez le rat dont le bulbe olfactif a
10 été énucléé (rat OB), une activité anti-méthamphétamine, une activité de réduction de la toxicité de groupe à la méthamphétamine, une activité analgésique et une activité anti-adrénalienne, mais ils n'ont qu'un faible pouvoir anti-choline, cardio-inhibiteur et inducteur de catalepsie.
15 Il s'ensuit que les composés suivant la présente invention sont utilisables comme agents de régulation du système nerveux central et, notamment, comme agents de relaxation musculaire centraux, comme somnifères, comme médicaments pré-opératoires, comme agents anti-schizophrénie, comme sédatifs,
20 comme médicaments anti-anxiété, comme agents anti-psychose maniac-dépressive, comme agents antipyrétiques, comme agents analgésiques et comme dépresseurs, sans présenter d'effets secondaires tels que soif, constipation, tachycardie, parkinsonisme et/ou dyscinésie retardée présentés
25 par les agents classiques de régulation du système nerveux central.

Les composés suivant la présente invention présentent également des effets antihistaminiques ayant les caractéristiques décrites ci-dessous, et sont utilisables comme
30 agents antihistaminiques.

Comme décrit dans divers articles de la littérature médicale et pharmaceutique, par exemple dans Goodman-Gillan "Pharmacology" (vol.1), "YAKUBUTSU CHIRYO NO KISO TO RINSHO" (Pharmacothérapeutique fondamentale et clinique"
35 (pp. 781-835, publié par Hirokawa Shoten Co.(1974)); "SHIN-OYO YAKURIGAKU" (Nouvelle pharmacologie appliquée) par Hisashi Uno (pp. 307-319, publié par Nagai Shoten Co.

(1970)); "SHIN-YAKU TO RINSHO" (Journal de nouveaux remèdes et de clinique), Vol. 20, n°11, pp 129-133 (1971); et "KISO TO RINSHO" (Laboratoire et clinique), Vol. 10, n°10, pp. 17-27 (1976), d'une façon générale, un agent antihistaminique n'inhibe pas l'isolement de l'histamine de type combiné formée par la réaction antigène-anticorps dans les allergies, mais inhibe la combinaison (un antagonisme compétitif) d'une histamine de type actif avec un accepteur d'histamine en présentant un effet antihistaminique.

Il s'ensuit que les agents antihistaminiques suivant la présente invention sont des agents utilisables pour le traitement et la prévention de divers(es) maladies et symptômes allergiques dus à la combinaison d'histamine et d'un accepteur d'histamine, par exemple de symptômes allergiques du système respiratoire comme l'éternuement, les reniflements, les picotements des yeux, du nez et de la gorge, le rhume des foins, la pollinose, l'urticaire aigu (démangeaisons, oedème, poussées éruptives, etc.), l'oedème vasculaire, le prurit, les dermatites atopiques, les piqûres d'insectes, les dermatites de contact comme "urushi kabure" (empoisonnement par le sumac vénéneux), l'urticaire et les oedèmes des maladies sériques, la rhinite allergique, la conjonctivite allergique ou la kératite.

En outre, les agents antihistaminiques suivant la présente invention peuvent également être utilisés comme agents complémentaires de traitement de l'anaphylaxie générale dans laquelle des autacoïdes autres que l'histamine peuvent jouer un rôle important. Les dérivés de carbostyrile suivant la présente invention sont également utilisables comme réactifs de diagnostic pour mesurer l'activité de l'excrétion du suc gastrique.

Certains dérivés de carbostyrile ayant des effets pharmacologiques intéressants, notamment des effets anti-inflammatoires, des effets d'inhibition de l'agrégation plaquettaire, des effets de régulation du système nerveux central et des effets β -bloquants sont décrits dans la littérature, par exemple dans les brevets des U.S. N°

3994900, 4147869; DOS n° 2302027, 2711719; dans les demandes de brevet japonais Kokai (ouvertes à l'inspection publique) n° 106977/1975 et 142576/1975. Toutefois, ces documents antérieurs n'indiquent pas que ces dérivés de carbostyrile ont des effets antihistaminiques.

D'autre part, d'autres dérivés de carbostyrile ayant une activité antihistaminique sont décrits dans la littérature, par exemple dans: DOS 2912105; les demandes de brevet japonais Kokai n° 16478/1979, 2693/1980, 89221/1980, 89222.1980. Toutefois, ces dérivés de carbostyrile connus dans la technique pour avoir des effets antihistaminiques diffèrent des dérivés de carbostyrile suivant la présente invention en ce qui concerne le type et les positions substituées des groupes substituants.

En outre, la demande de brevet européen n° 5828 décrit un dérivé de phénylpipérazino-propoxy-indoline ou quinoléine utilisable comme agent psychotrope et cardiovasculaire. La demande de brevet européen n° 6506 décrit un dérivé de pipérazinyl-alcoxy quinoléine utilisable comme agent antiallergique. Toutefois, ces dérivés antérieurs sont, eux aussi, différents des dérivés de carbostyrile suivant la présente invention en ce qui concerne le type des groupes substitués en chaîne latérale.

Dans ces dérivés de carbostyrile antérieurs, les principales chaînes latérales sont fixées sur le noyau benzénique du squelette carbostyrile par une liaison oxygène (-O-) tandis que, dans les composés suivant la présente invention, les chaînes latérales sont fixées sur les positions 5 à 8 du squelette carbostyrile par un groupe de

formule $\begin{array}{cccc} \text{O} & \text{OH} & \text{R}^2 & \text{R}^2 \\ || & | & | & | \\ -\text{C}- & -\text{CH}- & -\text{CH}=\text{C}- & \text{ou } -\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$.

D'autre part, certains dérivés de carbostyrile ayant des effets pharmacologiques intéressants sont décrits dans la littérature, par exemple dans les demandes de brevet japonais Kokai n° 118771/1976, 118772/1976, 9777/1978 et dans les brevets japonais n° 12515/1978, 12516/1978 et 16478/1979. Les liaisons entre la chaîne latérale et le

squelette carbostyrile, dans ces dérivés de carbostyrile antérieurs, sont similaires à celles des composés suivant la présente invention. Néanmoins, là encore, ces dérivés antérieurs diffèrent des composés suivant la présente invention du point de vue type des groupes substitués en chaîne latérale.

Parmi les composés suivant la présente invention, ceux répondant à la formule générale (1) dans lesquels A repré-

sente un groupe de formule $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ peuvent aisément être métabolisés in vivo avec des effets secondaires relativement moindres sur le foie et agissent comme agents régulateurs du système nerveux central et agents antihistaminiques à court terme. Parmi ces composés, ceux dans lesquels Z représente un groupe >N-R^3 sont utilisables comme somnifères et médicaments pré-opératoires.

Parmi les composés de formule (1), ceux dans lesquels A représente un groupe de formule $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}=\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}_2\text{CH}- \end{array}$ et Z représente un groupe >N-R^3 ont un puissant effet régulateur du système nerveux central, pendant un long laps de temps, avec une toxicité relativement faible. En outre, ces composés ont également une activité anti-dopamine et anti-adrénaline et sont particulièrement intéressants pour le traitement de la schizophrénie et comme agents analgésiques.

Parmi les composés de formule (1), ceux dans lesquels Z représentent un groupe $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{array}$ ont un faible pouvoir régulateur du système nerveux central, mais ont des effets antihistaminiques sélectifs et sont particulièrement utilisables comme agents antihistaminiques.

Dans la présente description, on trouvera ci-après des exemples particuliers des groupes respectivement représentés par les radicaux A, B, R^1 , R^2 , R^4 et R^5 .

Par "groupe alcoxy(inf.)carbonyle" on veut désigner un groupe alcoxycarbonyle dont le groupe alcoyle est à

chaîne linéaire ou ramifiée en C1 à C6, par exemple un groupe méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, hexyloxycarbonyle, etc..

5 Par "groupe alcoylène(inf.)dioxy" on veut désigner un groupe alcoylènedioxy dont le groupe alcoylène est à chaîne linéaire ou ramifiée en C1 à C4, par exemple un groupe méthylènedioxy, éthylènedioxy, triméthylènedioxy, tétraméthylènedioxy, etc..

10 Par "groupe alcoyl(inf.)thio", on veut désigner un groupe alcoylthio dont le groupe alcoyle est à chaîne linéaire ou ramifiée en C1 à C6, par exemple un groupe méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, tert.butylthio, pentylthio, hexylthio, etc..

15 Par "groupe alcoyle inférieur" on veut désigner un groupe alcoyle à chaîne linéaire ou ramifiée en C1 à C6, par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tert.butyle, pentyle, hexyle, etc..

20 Par "groupe phényl alcoyle inférieur" on veut désigner un groupe phényl alcoyle dont le groupe alcoyle est à chaîne linéaire ou ramifiée en C1 à C6, par exemple un groupe benzyle, 2-phényléthyle, 1-phényléthyle, 3-phénylpropyle, 4-phénylbutyle, 1,1-diméthyl-2-phényléthyle, 5-phénylpentyle, 6-phénylhexyle, 2-méthyl-3-phénylpropyle, etc..

25 Par "groupe alcényle inférieur" on veut désigner un groupe alcényle linéaire ou ramifié en C2 à C6, par exemple un groupe vinyle, allyle, 2-butényle, 3-butényle, 1-méthylallyle, 2-pentényle, 2-hexényle, etc..

30 Par "groupe alcynyle inférieur" on veut désigner un groupe alcynyle linéaire ou ramifié en C2 à C6, par exemple un groupe éthynyle, 2-propynyle, 2-butynyle, 3-butynyle, 1-méthyl-2-propynyle, 2-pentynyle, 2-hexynyle, etc..

Par "atome d'halogène" on veut désigner un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

35 Par groupe "alcoxy inférieur" on veut désigner un groupe alcoxy dont le groupe alcoxy est à chaîne linéaire ou ramifiée en C1 à C6, par exemple un groupe méthoxy,

éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, tertbutoxy, pentyloxy, hexyloxy, etc..

Par "groupe alcanoyle inférieur" on veut désigner un groupe alcanoyle linéaire ou ramifié en C1 à C6, par exemple un groupe formyle, acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, pentanoyle, tert-butylcarbonyle, hexanoyle, etc.

Par "groupe alcoylène inférieur" on veut désigner un groupe alcoylène linéaire ou ramifié en C1 à C6, par exemple un groupe méthylène, éthylène, triméthylène, 2-méthyltriméthylène, 2,2-diméthyltriméthylène, 1-méthyltriméthylène, méthylméthylène, éthylméthylène, tétraméthylène, pentaméthylène, hexaméthylène, etc..

Par "groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants sur le noyau phényle, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle inférieur, les groupes alcoxy inférieur; ou un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylènedioxy comme substituant" on veut désigner un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle en C1 à C6, les groupes alcoxy en C1 à C6, ou un groupe phényle substitué portant 1 ou 2 groupes alcoylènedioxy, sur le noyau phényle, par exemple un groupe phényle, 2-chlorophényle, 3-chlorophényle, 4-chlorophényle, 2-fluorophényle, 3-fluorophényle, 4-fluorophényle, 2-bromophényle, 3-bromophényle, 4-bromophényle, 2-iodophényle, 4-iodophényle, 3,4-méthylènedioxyphényle, 3,4-éthylènedioxyphényle, 3,4-triméthylènedioxyphényle, 2,3-méthylènedioxyphényle, 3,5-dichlorophényle, 2,6-dichlorophényle, 3,4-dichlorophényle, 3,4-difluorophényle, 3,5-dibromophényle, 3,4,5-trichlorophényle, 2-méthylphényle, 3-méthylphényle, 4-méthylphényle, 2-éthylphényle, 3-éthylphényle, 4-éthylphényle, 3-isopropylphényle, 4-hexylphényle, 3,4-diméthylphényle, 2,5-diméthylphényle, 3,4,5-triméthylphényle, 2-méthoxyphényle, 3-méthoxyphényle, 4-méthoxyphényle, 2-éthoxyphényle, 3-éthoxyphényle, 4-éthoxyphényle, 4-isopropoxyphényle, 4-hexyloxyphényle,, 3,4-diméthoxyphényle, 3,4-diéthoxyphényle, 3,4,5-trimétho-

xyphényle, 2,5-diméthoxyphényle, etc.

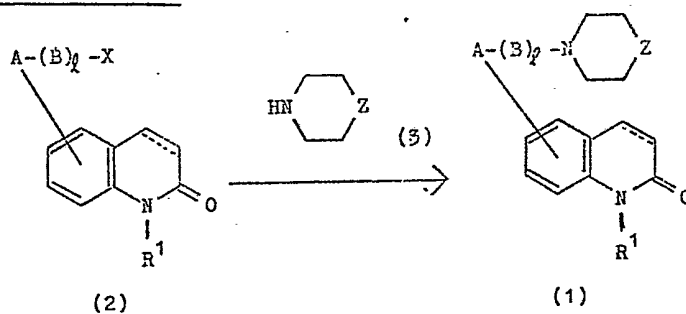
Par "groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle inférieur, les groupes alcoxy inférieur, les groupes alcoyl(inf.)carbonyle, le groupe carboxyle, les groupes alcoyl(inf.)thio, les groupes alcanoyale inférieur, le groupe hydroxyle, le groupe nitro, le groupe amino et le groupe cyano; ou un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène dioxo comme substituant sur le groupe phényle" on veut désigner un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle inférieur en C1 à C6, les groupes alcoxy inférieur en C1 à C6, les groupes alcoyl(inf.)carbonyle en C1 à C6, le groupe carboxyle, les groupes alcoyl(inf.)thio en C1 à C6, les groupes alcanoyale inférieur en C1 à C6, le groupe hydroxyle, le groupe nitro, le groupe amino et le groupe cyano; ou un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxo en C1 à C4 comme substituant sur le noyau phényle,

par exemple un groupe phényle, 2-chlorophényle, 3-chlorophényle, 4-chlorophényle, 2-fluorophényle, 3-fluorophényle, 2-bromophényle, 3-bromophényle, 4-bromophényle, 2-iodophényle, 4-iodophényle, 3,5-dichlorophényle, 2,6-dichlorophényle, 3,4-dichlorophényle, 3,4-difluorophényle, 3,5-dibromophényle, 3,4,5-trichlorophényle, 2-méthylphényle, 3-méthylphényle, 4-méthylphényle, 2-éthylphényle, 3-éthylphényle, 4-éthylphényle, 3-isopropylphényle, 4-hexylphényle, 3,4-diméthylphényle, 2,5-diméthylphényle, 3,4,5-triméthylphényle, 2-méthoxyphényle, 3-méthoxyphényle, 4-méthoxyphényle, 2-éthoxyphényle, 3-éthoxyphényle, 4-éthoxyphényle, 4-isopropoxyphényle, 4-hexyloxyphényle, 3,4-diméthoxyphényle, 3,4-diéthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 2,5-diméthoxyphényle, 2-carboxyphényle, 3-carboxyphényle, 4-carboxyphényle, 3,4-dicarboxyphényle, 2-méthoxycarbonylphényle, 3-méthoxycarbonylphényle, 4-méthoxycarbonylphényle, 2-éthoxycarbonylphényle,

3-éthoxycarbonylphényle, 4-éthoxycarbonylphényle, 4-iso-
 propoxycarbonylphényle, 4-hexyloxycarbonylphényle, 3,4-di-
 éthoxycarbonylphényle, 2-méthylthiophényle, 3-méthylthio-
 phényle, 4-méthylthiophényle, 2-éthylthiophényle, 3-éthyl-
 thiophényle, 4-éthylthiophényle, 4-isopropylthiophényle,
 4-hexylthiophényle, 3,4-diméthylthiophényle, 2-acétyl-
 phényle, 3-acétylphényle, 4-acétylphényle, 4-formylphényle,
 2-propionylphényle, 3-butyrylphényle, 4-hexanoylphényle,
 3,4-diacétylphényle, 2-nitrophényle, 3-nitrophényle, 4-
 nitrophényle, 2,4-dinitrophényle, 2-aminophényle, 3-amino-
 phényle, 4-aminophényle, 2,4-diaminophényle, 2-cyanophényle,
 3-cyanophényle, 4-cyanophényle, 2,4-dicyanophényle, 3,4-
 méthylènedioxyphényle, 3,4-éthylènedioxyphényle, 2,3-
 méthylènedioxyphényle, 3-méthyl-4-chlorophényle, 2-chloro-
 6-méthylphényle, 2-méthoxy-3-chlorophényle, 2-hydroxy-
 phényle, 3-hydroxyphényle, 4-hydroxyphényle, 3,4-dihydroxy
 phényle, 3,4,5-trihydroxyphényle, etc..

Les composés suivant la présente invention peuvent
 être préparés par divers modes opératoires, par exemple
 comme illustré par le schéma réactionnel 1:

Schéma réactionnel 1



25

dans lequel: X représente un atome d'halogène, un groupe
 alcane(inf.)sulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy ou un
 groupe aralcoylsulfonyloxy; A, B, R^1 , q , Z et la liaison
 carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette
 carbostyrile ont les significations précitées.

30

C'est ainsi qu'on prépare le composé de formule (1)
 en faisant réagir un composé de formule (2) avec un compo-
 sé de formule (3). La réaction est effectuée sans solvant

ou dans un solvant inerte courant , à une température comprise entre la température ambiante et 200°C, de préférence entre la température ambiante et 150°C, et est terminée en d'environ 1 à 30 heures.

5 Comme exemple de solvant inerte utilisable, on citera un éther comme le dioxanne, le tétrahydrofuranne, l'éther diméthylque de l'éthylène glycol, l'éther diéthyl-ique, etc..; un hydrocarbure aromatique comme le benzène, le toluène, le xylène, etc..; un alcanol inférieur comme
10 le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, etc..; un solvant polaire comme le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthylphosphoryl triamide, l'acétone, l'acétonitrile etc..

 La réaction est avantageusement effectuée en utilisant un composé basique comme agent de désacidification.
15 Comme exemples d'agents de désacidification, on citera le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, l'hydroxyde de sodium, l'hydrogénocarbonate de sodium, l'amidure de sodium, une amine tertiaire comme la triéthylamine,
20 la tripropylamine, la pyridine, la quinoléine, etc..

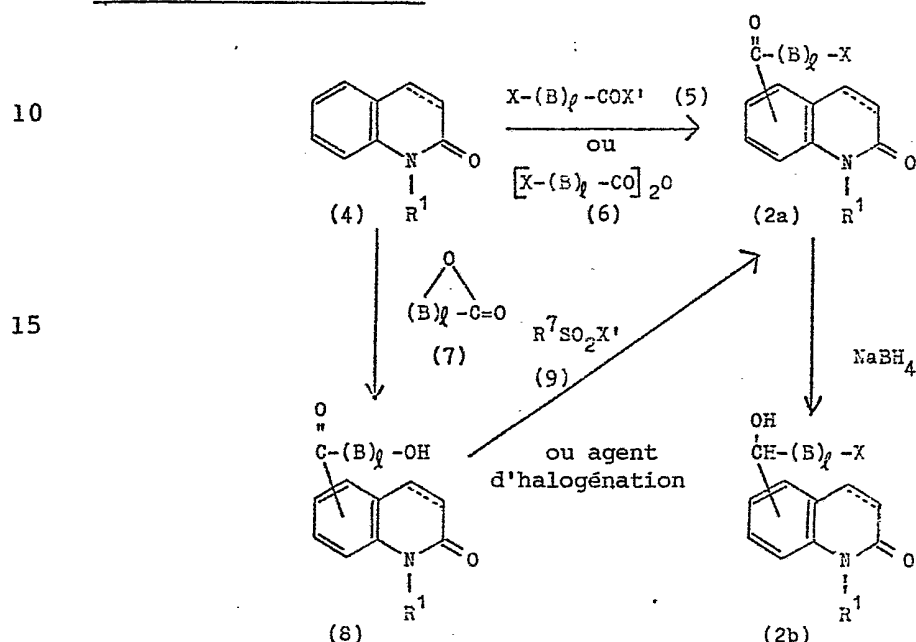
 On peut également effectuer la réaction en ajoutant un iodure de métal alcalin (comme l'iodure de potassium ou l'iodure de sodium), ou de l'hexaméthylphosphoryl triamide comme accélérateur de la réaction.

25 Le rapport quantitatif de composé de formule (2) à composé de formule (3) dans la réaction ci-dessus n'est pas particulièrement limité et est choisi dans des limites très étendues, étant habituellement souhaitable que le second soit utilisé en une proportion équimolaire ou en
30 excès, de préférence entre une proportion équimolaire et 5 fois la proportion molaire et, mieux, entre une proportion équimolaire et 1,2 fois la proportion molaire du premier.

 Le composé de formule (2) utilisé comme substance de
35 départ dans le schéma réactionnel 1 est un composé connu ou un composé nouveau, et on le prépare comme illustré dans les schémas réactionnels 2 à 10 suivants.

Le composé de formule (3) utilisé comme autre substance de départ dans le schéma réactionnel 1 est un composé connu et peut aisément être préparé par un procédé décrit dans les demandes de brevet japonais Kokai n° 2693/1980 et 160389/1979, ou dans DOS 2912105, ou par un procédé similaire à ceux décrits dans ces documents antérieurs.

Schéma réactionnel 2



20 X' représentant un atome d'halogène; R⁷ représentant un groupe alcoyle inférieur, un groupe aryle ou un groupe aralcoyle; R¹, B, X, q ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ayant les définitions précitées.

25 Dans le schéma réactionnel 2, parmi les composés répondant à la formule générale (2), on prépare un composé dans lequel A représente un groupe $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-} \end{array}$ c'est-à-dire un

30 composé répondant à la formule (2a) en faisant réagir un composé de formule (4) avec un composé connu de formule (5) ou en faisant réagir un composé connu de formule (4) avec un composé connu de formule (7), afin d'obtenir un composé de formule (8), puis en faisant réagir ce dernier avec un composé de formule (9).

Parmi les composés répondant à la formule générale (2), on prépare un composé dans lequel A représente $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{---CH---} \end{array}$ [c'est-à-dire un composé de formule (2b)] en faisant réagir un composé de formule (2a) avec du borohydrure de sodium.

La réaction d'un composé de formule (4) avec un composé de formule (5) ou un composé de formule (6) est généralement effectuée comme réaction de Friedel-Crafts, réaction effectuée dans un solvant en présence d'un acide de Lewis. Le solvant utilisé dans cette réaction peut avantageusement être un solvant couramment utilisé dans ce type de réaction, par exemple le sulfure de carbone, le nitrobenzène, le chlorobenzène, le dichlorométhane, le dichloroéthane, le trichloroéthane, le tétrachloroéthane, etc. Comme acide de Lewis, il est préférable d'utiliser ceux utilisés dans ce type de réaction, par exemple: le chlorure d'aluminium, le chlorure de zinc, le chlorure ferrique, le chlorure stannique, le tribromure de bore, le trifluorure de bore, un acide polyphosphorique, un acide sulfurique concentré. Le rapport quantitatif d'acide de Lewis est choisi facultativement et représente de 2 à 6 et, de préférence, de 3 à 4 fois la quantité molaire du composé de formule (4). Le rapport quantitatif de composé de formule (5) ou (6) à composé de formule (4) est, de façon appropriée, équimolaire ou supérieur, par exemple de 1/1 à 2/1 moles. La température de réaction n'est pas limitée et on effectue généralement la réaction à une température de 20 à 120°C, de préférence de 40 à 70°C. Le temps de réaction varie suivant les substances de départ, les catalyseurs et la température de réaction et, d'une façon générale, la réaction est menée à bonne fin en un laps de temps de 0,5 à 24 heures, de préférence de 0,5 à 6 heures.

La réaction d'un composé de formule (4) avec un composé de formule (7) peut être effectuée par un procédé similaire à celui utilisé pour faire réagir un composé répondant à la formule générale (4) avec un composé répondant à la formule générale (5) ou (6).

On fait réagir un composé de formule (8) avec un composé de formule (9) en présence de l'agent de désacidification dans un solvant inerte approprié, généralement à une température de -30 à 50°C, de préférence entre 0°C et la température ambiante, pendant de 1 à 12 heures. Le rapport quantitatif de composé de formule (8) à composé de formule (9) est très variable et, d'une façon générale, on utilise le second en une quantité équimolaire ou plus, de préférence en une quantité de 1 à 2 fois la quantité molaire du premier.

Comme exemple de solvant inerte, on peut citer un hydrocarbure halogéné comme le chlorure de méthylène, le chloroforme, etc.; un hydrocarbure aromatique comme le benzène, le toluène, etc.; le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, la pyridine, etc..

Dans la formule générale (9), comme exemples particuliers du groupe aryle défini dans le radical R^7 on citera un groupe aryle substitué ou insubstitué (notamment phényle, 4-méthylphényle, 2-méthylphényle, 4-nitrophényle, 4-méthoxyphényle, 3-chlorophényle, naphtyle, etc.) et comme exemples du groupe aralcoyle tel que défini on citera un groupe aralcoyle substitué ou insubstitué comme, notamment, un groupe benzyle, 2-phényléthyle, 4-phénylbutyle, 4-méthylbenzyle, 2-méthylbenzyle, 4-nitrobenzyle, 4-méthoxybenzyle, 3-chlorobenzyle, α -naphtylméthyle, etc..

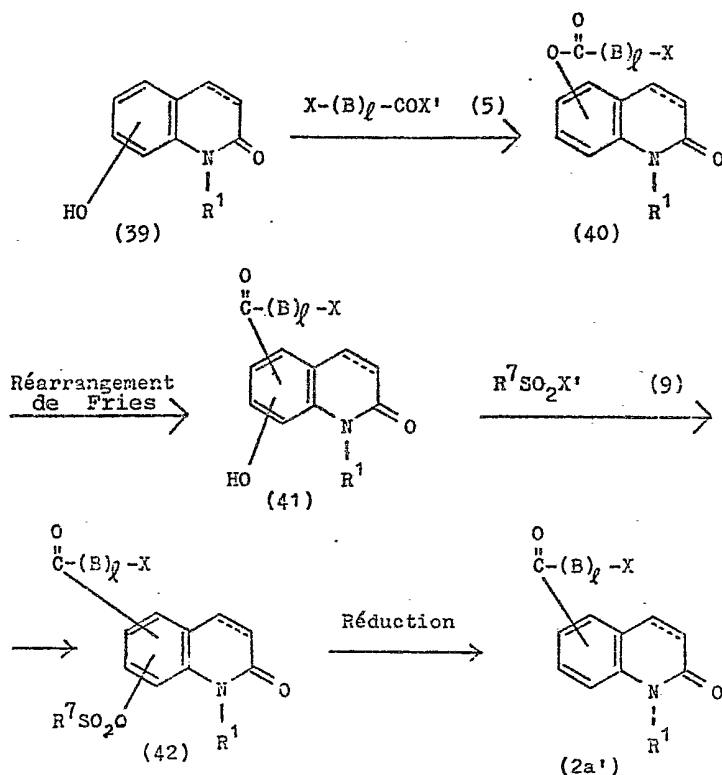
La réaction d'un composé de formule (8) avec un agent d'halogénéation est effectuée dans un solvant inerte approprié. Comme exemples d'agents d'halogénéation utilisables dans cette réaction, on peut citer: le N,N-diéthyl-1,2,2-trichlorovinylamide, le pentachlorure de phosphore, le pentabromure de phosphore, l'oxychlorure de phosphore, le chlorure de thionyle, etc.. Comme exemples de solvants inertes utilisables, on citera: des éthers comme le dioxanne, le tétrahydrofurane, etc.; et des hydrocarbures halogénés comme le chloroforme, le chlorure de méthylène. Le rapport quantitatif de composé de formule (8) à agent d'halogénéation est d'au moins 2 fois la quantité molaire

(et généralement un excès) du second par rapport au premier. On effectue généralement la réaction entre la température ambiante et 100°C environ, de préférence entre la température ambiante et 70°C, la réaction étant menée à
 5 bonne fin en un laps de temps de 1 à 24 heures.

La réaction d'un composé de formule (2a) avec du borohydrure de sodium est effectuée dans un solvant approprié, à une température de -6° à 50°C, de préférence entre -30°C et la température ambiante, pendant un laps de temps de 10
 10 minutes à 3 heures environ. Comme exemples de solvants inertes utilisables, on peut citer un alcool inférieur comme le méthanol, l'éthanol, le propanol, etc.; ainsi qu'un éther comme le dioxane, le tétrahydrofurane, etc.. Le rapport quantitatif de borohydrure de sodium à composé
 15 de formule (2a) est au moins équimolaire et représente de préférence de 1 à 3 fois la quantité molaire du composé de formule générale (2a).

Schéma réactionnel 2a

20



Dans le schéma réactionnel 2a, R^1 , R^7 , B, $\underline{1}$, X, X' ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées. La position substituée par le groupe de formule

5 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-(\text{B})\text{X} \end{array}$ dans la formule générale (41) est en ortho ou en para du groupe hydroxyle.

La réaction entre un composé connu de formule (39) avec un composé connu de formule (5) est effectuée en présence d'un acide de Lewis courant, comme par exemple le chlorure d'aluminium, le chlorure de zinc, le chlorure ferrique, le chlorure stannique, etc.. comme catalyseur. On peut effectuer la réaction sans solvant ou dans un solvant. Comme exemples de solvants utilisables, on citera le sulfure de carbone, le nitrobenzène, l'éther, le dioxanne, etc.. Dans cette réaction le rapport quantitatif d'halogénure d'haloacétyl à hydroxycarbostyrile est équimolaire ou représente un excès important, de préférence un rapport molaire de 1,5/1 à 5/1. On effectue la réaction à une température de -10 à 100°C , de préférence de 0 à 60°C .

La réaction de réarrangement d'un composé de formule générale (40) est connue, d'une façon générale, comme réarrangement de Fries, et la réaction est effectuée en présence d'un acide de Lewis courant, par exemple le chlorure d'aluminium, le chlorure de zinc, le chlorure ferrique, le chlorure stannique, etc.. comme catalyseur. On peut effectuer la réaction sans solvant ou dans un solvant. Comme exemples de solvants utilisables, on citera le sulfure de carbone, le nitrobenzène, l'éther diéthylique, le dioxanne, etc. On effectue la réaction entre la température ambiante et 150°C , de préférence entre 50 et 100°C . Cette réaction peut être effectuée en présence d'un halogénure d'haloacétyl.

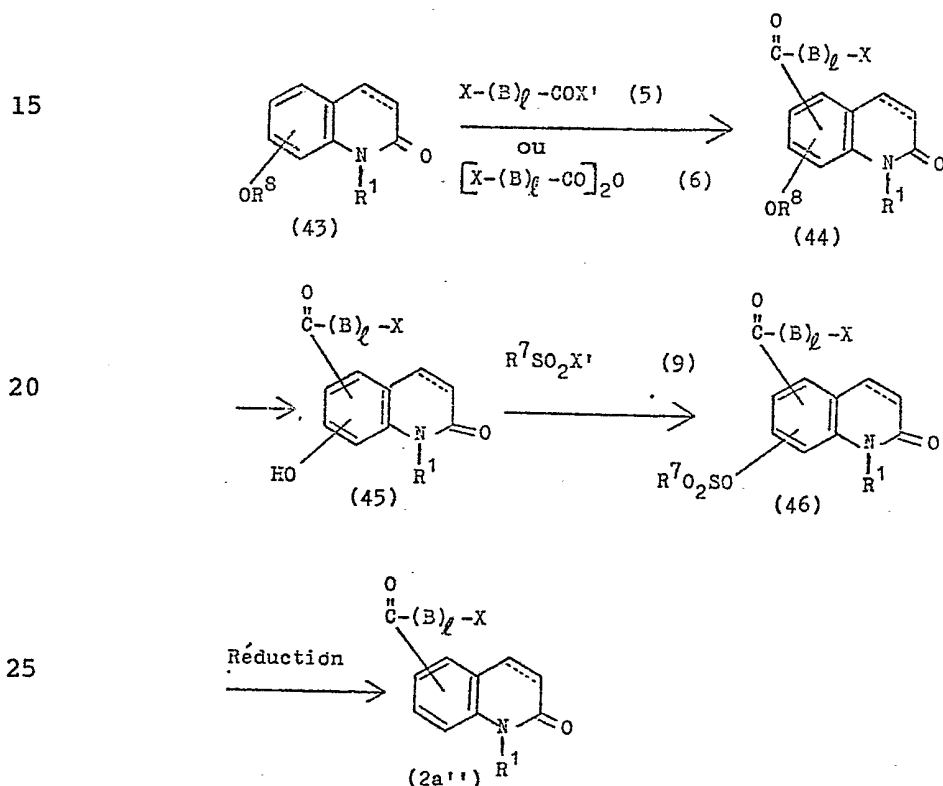
On effectue la réaction d'un composé de formule (41) avec un composé de formule (9) en faisant réagir un composé de formule (41) avec un hydruure de métal alcalin comme l'hydruure de sodium, l'hydruure de potassium, etc.; un ami-

dure de métal alcalin comme l'amidure de sodium, l'amidure de potassium, etc.; un métal alcalin comme le potassium métallique, le sodium métallique, etc.; un alcoolate de métal alcalin comme le méthylate de sodium, l'éthylate de sodium, l'éthylate de potassium, etc.; un hydroxyde de métal alcalin comme l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium; ou un métal alcoyle comme le n-butyl lithium afin d'introduire le groupe hydroxyle du noyau carbostyrile dans le sel de métal alcalin correspondant. La réaction pour obtenir le sel de métal alcalin peut être effectuée dans un solvant approprié comme par exemple un hydrocarbure aromatique (comme le benzène, le toluène, le xylène, etc.), le n-hexane, le cyclohexane, un éther (comme l'éther diéthylique, le 1,2-diméthoxyéthane, le dioxanne, le tétrahydrofuranne), un solvant polaire aprotique comme le diméthylformamide, l'hexaméthylphosphoryl triamide, le diméthylsulfoxyde, etc. à une température de 0 à 200°C, de préférence à température ambiante, pendant un laps de temps de 30 minutes à 5 heures. On fait ensuite réagir le sel de métal alcalin du dérivé d'hydroxycarbostyrile avec un composé de formule (9) à une température de 0 à 200°C, de préférence comprise entre 0°C et la température ambiante, pendant de 1 à 5 heures, afin d'obtenir un composé répondant à la formule générale (42). Le rapport quantitatif hydroxyde de métal alcalin ou composé d'hydroxyde de métal alcalin/composé de formule (41) est généralement de 1,0/1 à 5,0/1 et, de préférence, de 1,0/1 à 1,2/1. Le rapport quantitatif composé de formule (9)/composé de formule (41) est généralement de 1,0/1 à 5,0/1 moles et de préférence de 1,0/1 à 1,2/1 mole.

La réaction d'hydrogénation d'un composé de formule (42) est effectuée dans un solvant comme l'eau, une solution aqueuse d'un hydroxyde métallique à 10%, le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, l'éther diéthylique, le dioxanne, etc. La réaction d'hydrogénation est effectuée en présence d'un catalyseur comme, par exemple, le noir de palladium,

le carbone palladié, le nickel Raney, etc.. de préférence le carbone palladié à 20% comme catalyseur d'hydrogénation, sous une pression comprise entre la pression ambiante et 10 bars, de préférence sous un courant d'hydrogène gazeux à la pression ambiante, à une température de 0 à 40°C, de préférence à température ambiante, pendant de 5 à 20 heures, tout en secouant ou en agitant. Il est préférable d'effectuer la réaction en utilisant le catalyseur (carbone palladié) en une quantité représentant de 0,1 à 30%, de préférence de 5 à 20% ou de 10 à 20% par rapport à la quantité de composé de formule (42).

Schéma réactionnel 2b



Dans le schéma réactionnel 2b R^1 , R^7 , ℓ , X, X' ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyryle ont les significations précitées; et la position substituée du groupe de formule $\text{O}=\text{C}-(\text{B})_\ell-\text{X}$ dans la formule (44) est la position en ortho ou para par rapport à OR^8 et R^8 représente un groupe

alcoyle inférieur.

La réaction d'un composé de formule (43) avec un composé de formule (5) ou (6) peut être effectuée suivant un mode opératoire similaire à celui utilisé pour faire réagir un composé de formule (4) avec un composé de formule (5) ou (6) dans le schéma réactionnel 2.

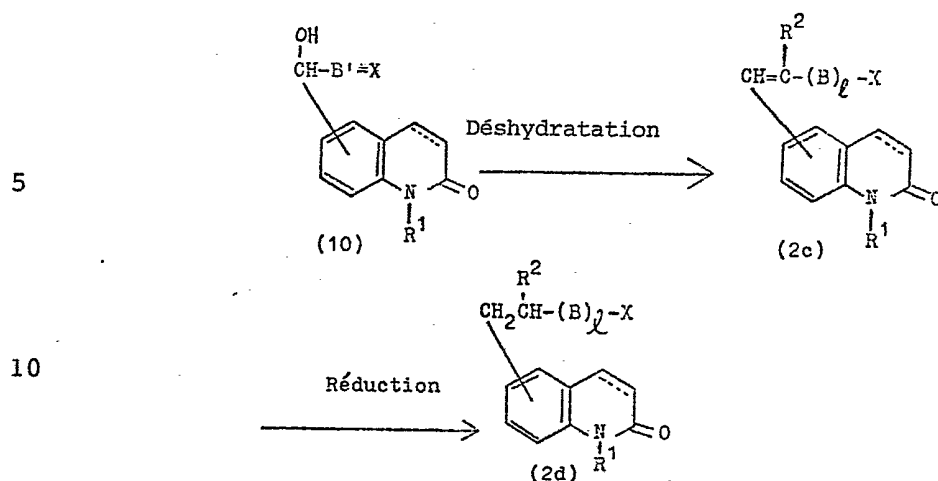
On effectue la réaction de désalcoylation d'un composé de formule (44) en le faisant réagir avec un halogénure d'hydrogène. Comme exemples d'halogénures d'hydrogène utilisables dans cette réaction, on citera le bromure d'hydrogène, le chlorure d'hydrogène, l'iodure d'hydrogène, etc. D'une façon générale, on utilise l'halogénure d'hydrogène dans un solvant approprié; en particulier, on l'utilise sous forme d'acide halohydrique dans de l'eau comme solvant. Le bromure d'hydrogène est l'halogénure d'hydrogène préférable et on l'utilise généralement sous la forme d'une solution de bromure d'hydrogène à une concentration de 10 à 50%, de préférence 47%. Le rapport quantitatif halogénure d'hydrogène/composé de formule (44) est généralement équimolaire ou représente un excès d'halogénure d'hydrogène par rapport au composé (44). On peut avantageusement effectuer la réaction en chauffant, et généralement à une température de 100 à 150°C (de préférence en chauffant au reflux) pendant un laps de temps de 5 à 20 heures.

La réaction d'un composé de formule (45) avec un composé de formule (9) et la réduction d'un composé de formule (46) peuvent être effectuées dans des conditions similaires à celles utilisées dans la réaction d'un composé de formule (41) avec un composé de formule (9) et la réduction d'un composé répondant à la formule générale (42).

Dans le schéma réactionnel 3 ci-après, B' représente

un groupe de formule $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}-(\text{B})_2- \end{array}$ (dans laquelle R^2 , B et $\underline{\underline{2}}$ ont les significations précitées) et R^1 , R^2 , B, $\underline{\underline{2}}$, X ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyryle ont les significations précitées.

Schéma réactionnel 3



On effectue la réaction de déshydratation du composé de formule (10) dans un solvant, en le faisant réagir avec un acide ou un composé basique. Le solvant utilisé dans cette réaction peut être choisi parmi les solvants habituels pour ce type de réaction comme exemples desquels on citera la pyridine, l'alcool diacétonique, la colidine, le diméthylformamide, le tétrahydrofuranne, l'acide benzène sulfonique, le benzène, le xylène, l'anhydride acétique, l'acide acétique, le méthanol, l'éthanol, le diméthylsulfoxyde, etc.. Comme exemples d'acides utilisables, on citera: l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide borique, un mélange N-bromoacétamide-anhydride sulfureux, le Florisil (marque commerciale pour un mélange magnésie-silice pulvérulent), l'acide bromhydrique, l'iode, un mélange chlorure de mésityle-anhydride sulfureux, chlorosulfure de méthyl, l'acide naphthalène-β-sulfonique, l'acide oxalique, le chlorure de phosphoryle, l'anhydride phtalique, le chlorure de thionyle, l'acide p-toluènesulfonique, le chlorure de p-toluènesulfonyle, l'hydrogénosulfate de potassium, le pentoxyde de phosphore, etc..

Comme exemples de composés basiques utilisables, on citera l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, etc.. Le rapport quantitatif composé acide ou basique/composé de formule (10) est compris entre un rapport équimo-

laire et un rapport molaire de 10/1, de préférence de 8/1. D'une façon générale, on effectue la réaction à une température de 20 à 150°C, de préférence de 20 à 100°C, et la réaction est généralement menée à bonne fin en un laps de temps de 10 minutes à 16 heures.

La réduction du composé de formule (2c) est effectuée en faisant appel à un agent d'hydrogénation réducteur ou par réduction catalytique. Lorsqu'on effectue la réduction à l'aide d'un agent d'hydrogénation réducteur, on utilise le borohydrure de sodium, l'hydruure de lithium et d'aluminium, etc., de préférence le borohydrure de sodium comme agent d'hydrogénation réducteur. On peut utiliser cet agent en une quantité au moins équimolaire, et de préférence à raison de 1 à 3 fois la quantité molaire du composé de formule (2c). On peut effectuer la réduction à l'aide d'un agent d'hydrogénation réducteur dans un solvant approprié, par exemple l'eau, un alcanol inférieur comme le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, etc.; un éther comme le tétrahydrofuranne, l'éther diéthylique, etc., à une température de -60 à 50°C, de préférence comprise entre -30°C et la température ambiante, la réaction étant généralement menée à bonne fin en un laps de temps de 10 minutes à 3 heures. On peut effectuer la réduction en utilisant de l'hydruure de lithium et d'aluminium comme agent réducteur, et un solvant anhydre comme par exemple l'éther diéthylique, le tétrahydrofuranne, etc.. Lorsqu'on opère par réduction catalytique, on peut utiliser comme catalyseur un catalyseur pour réduction catalytique courant, comme par exemple l'oxyde de platine, le noir de palladium, le carbone palladié, le noir de platine, le nickel Raney, etc.. Le rapport quantitatif catalyseur/composé de formule (2c) est généralement de 0,2/1 à 0,5/1, en poids.

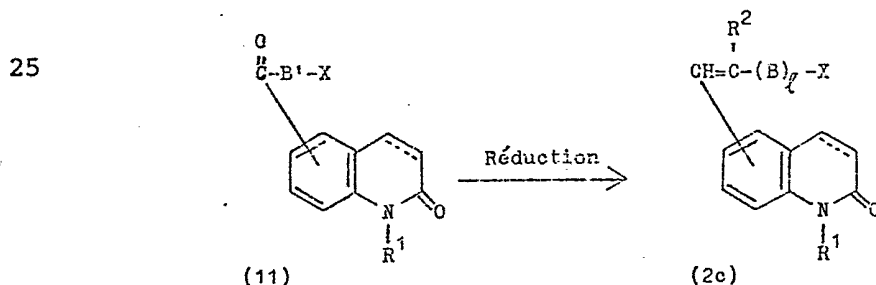
On effectue la réduction catalytique dans un solvant approprié, par exemple l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le dioxanne, le tétrahydrofuranne, l'éther éthylique, etc.. et généralement à une pression de 1 à 10 bars, de préférence de 1 à 3 bars d'hydrogène gazeux, en

secouant bien. D'une façon générale, on effectue la réduction catalytique à une température comprise entre -30°C et le point d'ébullition du solvant utilisé, de préférence entre 0°C et la température ambiante.

- 5 Dans la réduction précitée, lorsqu'on effectue une réduction catalytique à une basse température d'environ 0°C à la température ambiante, ou lorsqu'on effectue la réduction en utilisant un agent d'hydrogénation réducteur, la double liaison entre les positions 3 et 4 du squelette carbostryrile n'est pas réduite sensiblement, mais il se
10 forme un composé dans lequel le groupe carbonyle en position 5-8 du squelette carbostryrile est réduit.

- Dans la réduction précitée, lorsque l'on utilise un composé ayant des atomes d'halogène, des groupes alcoxy (inf.) carbonyle, des
15 groupes alcoyl (inf.) thio, des groupes alcanoyl inférieur, des groupes nitro ou des groupes cyano comme substituants sur le noyau phényle du groupe phényle substitué comme défini à propos du radical R^3 , ou un composé ayant un groupe alcényle inférieur ou un groupe alcynyle inférieur
20 comme substituant comme défini à propos du radical R^1 , dans certains cas, ces groupes des substituants peuvent être réduits simultanément.

Schéma réactionnel 4



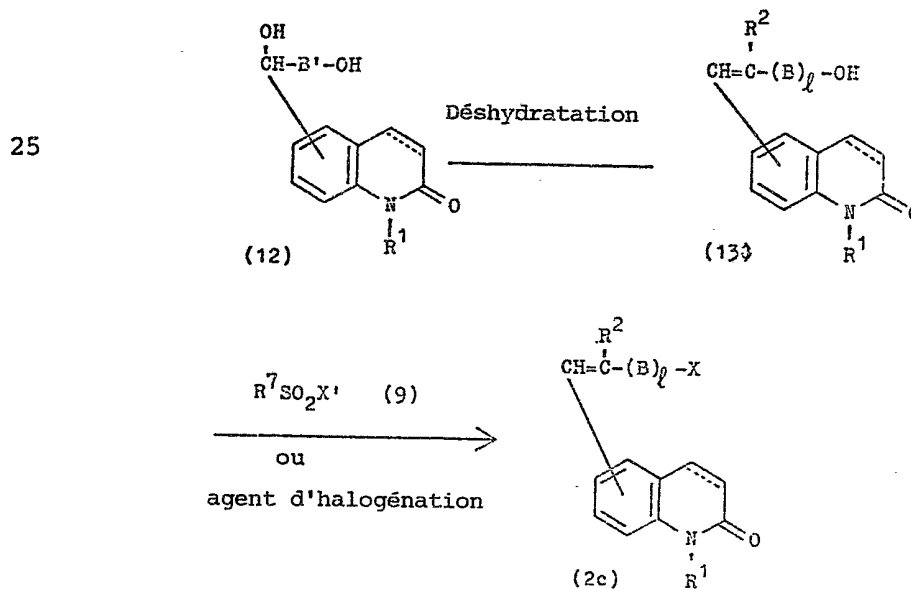
- 30 Dans le schéma réactionnel 4, R^1 , R^2 , B, B', X ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostryrile ont les significations précitées.

- La réaction d'obtention d'un composé de formule (2c) par réduction d'un composé de formule (11) est appelée
35 réaction de Bamford-Stevens et est effectuée dans un solvant approprié en présence d'un composé basique, par réac-

tion avec de l'hydrazide de p-toluènesulfonyle. On peut, dans cette réaction, utiliser tout solvant utilisable dans ce type de réaction et, comme exemples, on citera: le méthanol, l'éthanol, l'éthylène glycol, le diéthylèneglycol, l'éther diéthylique, le tétrahydrofuranne, l'hexane, etc.. On peut également utiliser comme composé basique tout composé basique utilisable dans ce type de réaction comme, par exemple, le méthylate de sodium, l'éthylate de sodium, le glycoside de sodium, l'hydrure de lithium et d'aluminium, le borohydrure de sodium, le n-butyl lithium, etc..

Le rapport quantitatif composé basique/composé de formule (11) est très variable et on utilise généralement un rapport molaire 2/1 ou un excès du premier par rapport au second. Le rapport quantitatif hydrazide de p-toluène sulfonyle/composé de formule (11) est au moins équimolaire et représente de préférence un rapport molaire de 1/1 à 2/1. On effectue généralement la réaction à une température de 0 à 200°C, de préférence de 25 à 165°C et, d'une façon générale, la réaction est menée à bonne fin en un laps de temps de 0,5 à 6 heures.

Schéma réactionnel 5

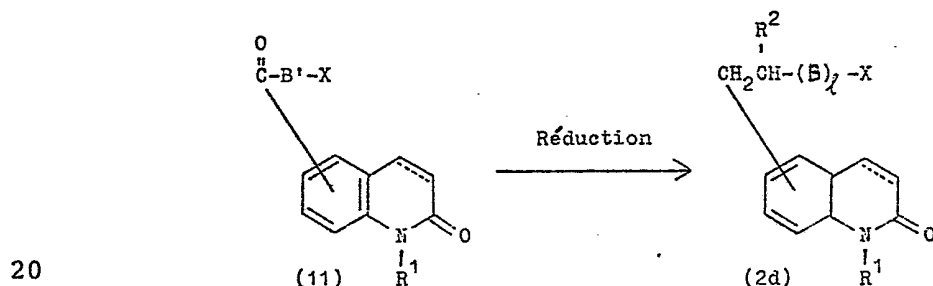


Dans le schéma réactionnel 5, R^1 , R^2 , B, B', $\underline{L}$, R^7 , X, X' ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées.

5 On peut effectuer la réaction de déshydratation d'un composé de formule (12) en opérant comme décrit pour la déshydratation d'un composé de formule (10).

On peut effectuer la réaction d'un composé de formule (13) avec un composé de formule (9) comme décrit à propos de la réaction d'un composé de formule (8) avec un composé de formule (9). En outre, on peut effectuer la réaction d'un composé de formule (13) avec un agent d'halogénéation comme décrit à propos de la réaction d'un composé de formule (8) avec un agent d'halogénéation.

15 Schéma réactionnel 6



Dans le schéma réactionnel 6, R^1 , R^2 , B, B', $\underline{L}$, X ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées.

25 La réduction d'un composé de formule (11), pour obtenir un composé de formule (2b) peut être effectuée suivant deux modes opératoires, comme décrit ci-dessous.

Le premier mode opératoire, ou réduction de Clemmensen consiste à réduire le groupe carbonyle d'un composé de formule (11) en groupe méthylène à l'aide de zinc ou de mercure et d'acide chlorhydrique concentré. Cette réaction peut être effectuée dans un solvant approprié choisi parmi les solvants couramment utilisés dans ce type de réaction et comme exemples desquels on citera le toluène et l'éthanol. Le rapport quantitatif de zinc ou mercure à composé de formule (11) est généralement un rapport molaire de

35

10/1 à 30/1, de préférence de 14/1 à 23/1.

La réaction est généralement effectuée à une température de 50 à 250°C, de préférence de 70 à 230°C, et est menée à bonne fin en un laps de temps d'environ 8 à 30 heures.

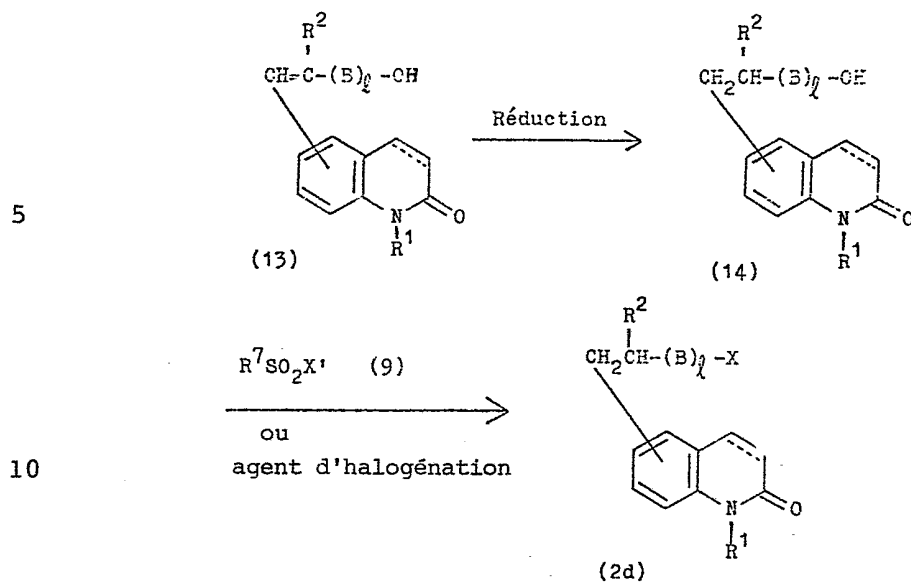
Le second mode opératoire, ou réduction de Wolff-Kishner, consiste à réduire le groupe carbonyle du composé de formule (11) en groupe méthylène à l'aide d'hydrate d'hydrazine en présence d'un composé basique approprié dans un solvant approprié. Comme solvant, on utilisera avantageusement un solvant couramment utilisé dans ce type de réaction, par exemple le méthanol, l'éthanol, le n-butanol, l'éthylène glycol, le propylène glycol, le triéthylène glycol, le diéthylène glycol, le toluène, etc.. Comme exemples du composé basique, on citera: le méthylate de sodium, le sodium diéthylène glycoside, l'hydroxyde de potassium, le t-butylate de potassium, etc.. Le rapport quantitatif composé basique/composé de formule (11) est généralement un rapport molaire de 2/1 à 25/1, de préférence de 3/1 à 22/1. Le rapport quantitatif hydrate d'hydrazine/composé de formule (11) peut être déterminé de façon appropriée et, d'une façon générale, on utilise le premier en une proportion de 2 à 80 moles et, de préférence de 3 à 74 moles par mole du second. On effectue généralement la réaction à une température de 100 à 250°C, de préférence de 110 à 210°C, et elle est menée à bonne fin en un laps de temps de 4 à 60 heures.

Schéma réactionnel 7

Dans ce schéma réactionnel, représenté ci-après, R^1 , R^2 , R^7 , B, $\underline{L}$, X, X' ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées.

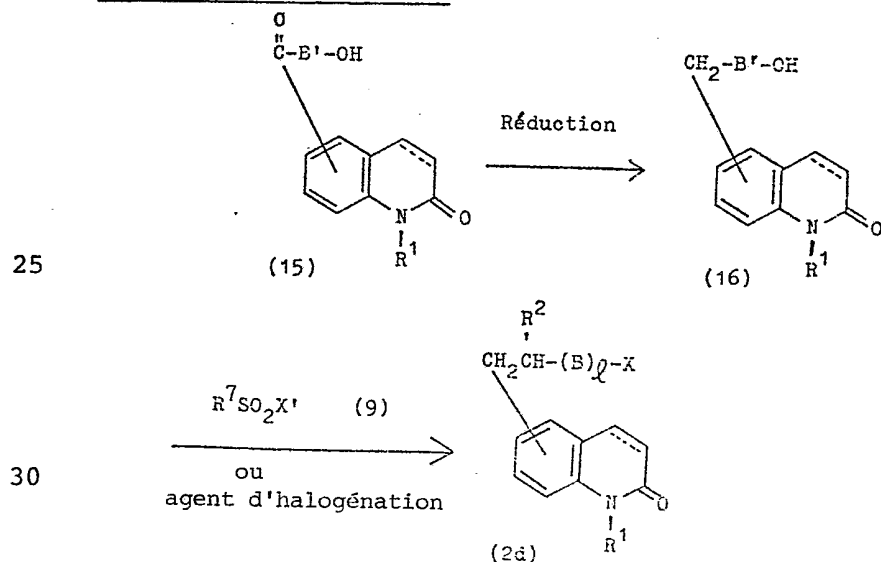
La réduction du composé de formule (13) pour obtenir un composé de formule (14) peut être effectuée comme décrit à propos de la réduction du composé de formule (2c) pour obtenir un composé de formule (2d), comme dans le schéma réactionnel 3.

Schéma réactionnel 7



La réaction d'un composé de formule (14) avec un composé de formule (9) ou avec un agent d'halogénéation peut être effectuée comme décrit à propos de la réaction d'un composé de formule (8) avec un composé de formule (9) ou avec un agent d'halogénéation pour obtenir un composé de formule (2a) comme dans le schéma réactionnel 2.

Schéma réactionnel 8



Dans le schéma réactionnel 8, R^1 , R^2 , R^7 , B, B', $\underline{l}$, X, X'

ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées.

La réduction d'un composé de formule (15) pour obtenir un composé de formule (16) peut être effectuée en présence d'un catalyseur de réduction dans un solvant approprié, par exemple l'eau, un alcanol inférieur comme le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, etc., un éther comme le dioxanne, le tétrahydrofurane, l'éther éthylique, etc. et, d'une façon générale, à une température de -30°C à la température d'ébullition du solvant (de préférence à une température de 60 à 100°C) sous une pression d'hydrogène gazeux de 1 à 10 bars (de préférence de 1 à 3 bars). On peut, dans cette réduction, utiliser tout catalyseur classiquement utilisé dans les réductions catalytiques, par exemple l'oxyde de platine, le noir de palladium, le carbone palladié, le nickel Raney, etc. Le rapport quantitatif catalyseur/composé de formule (15) est généralement de 10/1 à 50/1. On peut amorcer la réduction en ajoutant un acide, par exemple de l'acide chlorhydrique concentré, dans le système réactionnel.

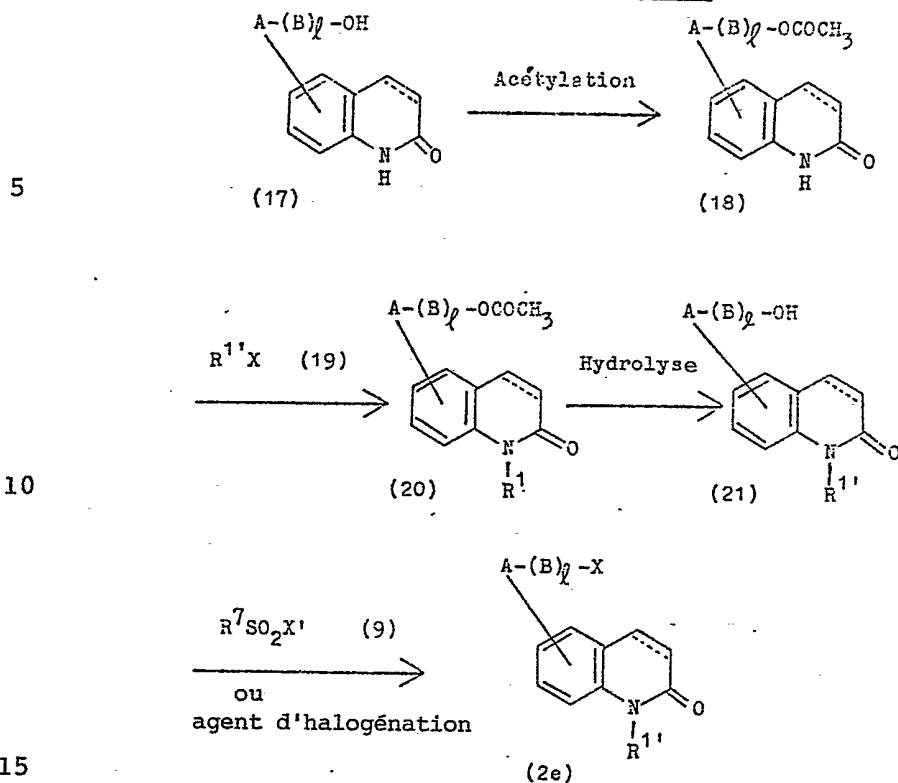
La réaction d'un composé de formule (16) avec un composé de formule (9) ou avec un agent d'halogénéation peut être effectuée comme lorsqu'on fait réagir un composé de formule (8) avec un composé de formule (9) ou avec un agent d'halogénéation pour obtenir un composé de formule (2a) comme décrit dans le schéma réactionnel 2.

Schéma réactionnel 9

Dans le schéma réactionnel 9 représenté ci-après, R^1 représente un groupe alcoyle inférieur, un groupe phényl alcoyle inférieur, un groupe alcényle inférieur ou un groupe alcynyle inférieur et A, B, $\underline{L}$, R^7 , X, X' ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées.

L'acétylation d'un composé de formule (17) peut être effectuée en le faisant réagir avec un agent d'acétylation en présence d'un catalyseur approprié dans un solvant

Schéma réactionnel 9



approprié. Comme exemples de catalyseurs utilisables dans cette réaction, on citera: l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, le trifluorure de bore, la pyridine, l'acétate de sodium, etc.. Comme exemples de solvants utilisables dans cette réaction, on citera: l'acide acétique, la pyridine, etc.. Comme exemples d'agents d'acétylation utilisables dans cette réaction, on citera: l'anhydride acétique, le chlorure d'acétyle, la 2,3-acétoxypyridine, etc. Le rapport quantitatif agent d'acétylation/composé de formule (17) est généralement de 1/1 à 10/1 et, de préférence, de 1/1 à 7/1 moles. On effectue généralement la réaction à une température de 0 à 150°C, de préférence de 20 à 110°C, et elle est généralement menée à bonne fin en un laps de temps de 0,5 à 6 heures.

La réaction d'un composé de formule (18) avec un composé de formule (19) peut être effectuée en présence d'un composé basique dans un solvant approprié. Comme exemples

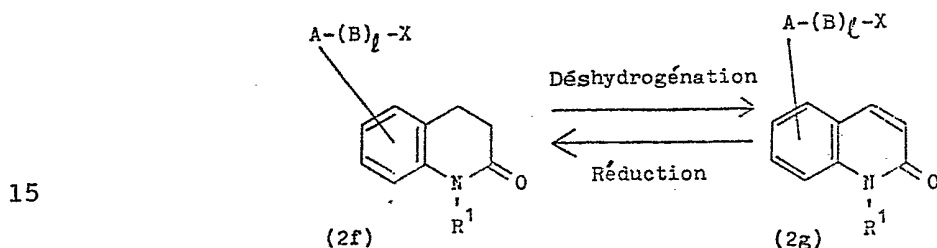
de composés basiques utilisables dans cette réaction, on citera: l'hydrure de sodium, le potassium métallique, le sodium métallique, l'amidure de sodium, l'amidure de potassium. Comme exemples de solvants utilisables dans cette réaction, on citera: des éthers comme le dioxanne, l'éther diméthylque du diéthylène glycol, l'éther diéthylque, etc.; des hydrocarbures aromatiques comme le toluène, le xylène, etc.; le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthylphosphoryl triamide, etc. Le rapport quantitatif composé (18)/composé (19) n'est pas particulièrement limité et est très variable et, d'une façon générale, on utilise le second en une proportion équimolaire ou à raison de 2 moles par mole du premier. On effectue généralement la réaction à une température de -50 à 70°C, de préférence entre -30°C et la température ambiante, et elle est généralement terminée en un laps de temps de 0,5 à 12 heures.

L'hydrolyse d'un composé de formule (20) peut être effectuée, dans un solvant approprié, en le faisant réagir avec un composé acide ou basique. Comme exemples de solvants utilisables dans cette réaction, on citera: l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, etc. Comme exemples d'acides utilisables dans cette réaction, on citera: l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, etc. Comme exemples de composés basiques utilisables dans cette réaction, on citera: le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, l'hydrogénocarbonate de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de sodium, etc. Le rapport quantitatif acide ou composé basique/composé de formule (20) est au moins équimolaire et, d'une façon générale, on utilise le premier en un large excès par rapport au second. La température de réaction est généralement comprise entre la température ambiante et 100°C, et la réaction est généralement menée à bonne fin en un laps de temps de 0,5 à 5 heures.

La réaction d'un composé de formule (21) avec un composé de formule (9) ou avec un agent d'halogénéation peut

être effectuée comme pour faire réagir un composé de formule (8) avec un composé de formule (9) ou avec un agent d'halogénéation pour obtenir un composé de formule (2a) comme décrit dans le schéma réactionnel 2.

5 Le composé de formule (2e) ainsi obtenu peut être converti, comme représenté dans le schéma réactionnel 10, soit en un composé (2f) présentant une liaison simple entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile soit, vice-versa, en un composé (2g) présentant une double liaison entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile.
 10 Schéma réactionnel 10



Dans le schéma réactionnel 10, R^1 , A, B, et l ont les significations précitées.

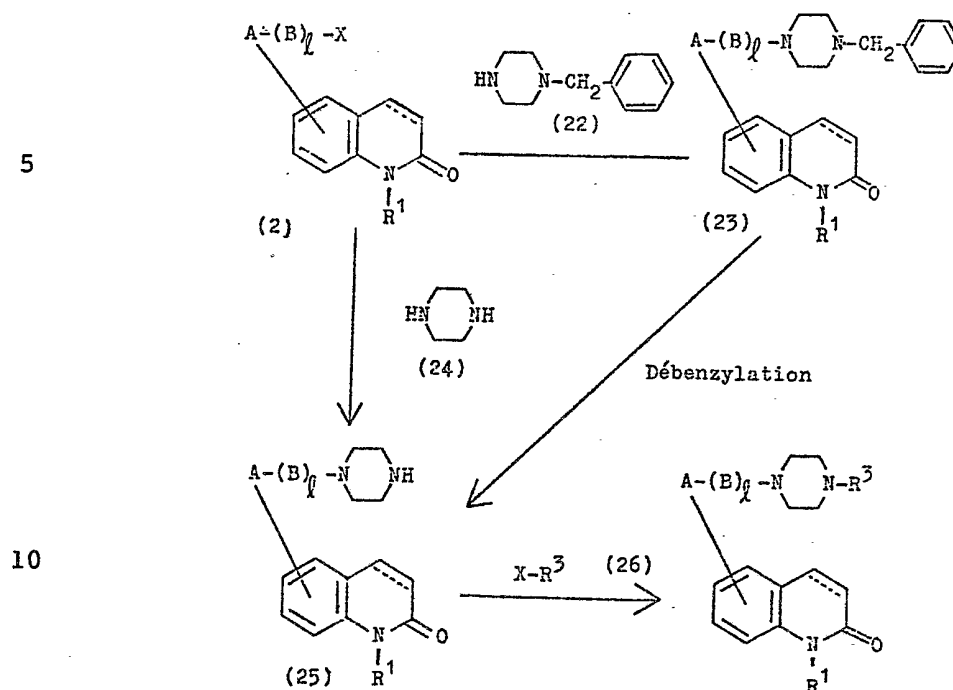
On peut également préparer un composé de formule (1) suivant l'invention comme illustré dans le schéma réactionnel 11.

Schéma réactionnel 11

25 Dans le schéma réactionnel 11 ci-après, R^1 , R^3 , A, B, l , X ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées.

C'est ainsi qu'on peut préparer un composé de formule (1) suivant la présente invention en faisant réagir un composé de formule (25) avec un composé connu de formule (26).
 30 On prépare un composé de formule (25) en faisant réagir un composé de formule (2) avec un composé connu de formule (24) ou en faisant réagir un composé de formule (2) avec un composé connu de formule (22) afin d'obtenir un composé de formule (23), puis en éliminant le groupe benzyle de ce
 35 composé.

Schéma réactionnel 11



La réaction d'un composé de formule (2) avec un composé de formule (24) et la réaction d'un composé de formule (2) avec un composé de formule (22) peuvent être effectuées comme pour faire réagir un composé de formule (2) avec un composé de formule (3) comme illustré dans le schéma réactionnel 1.

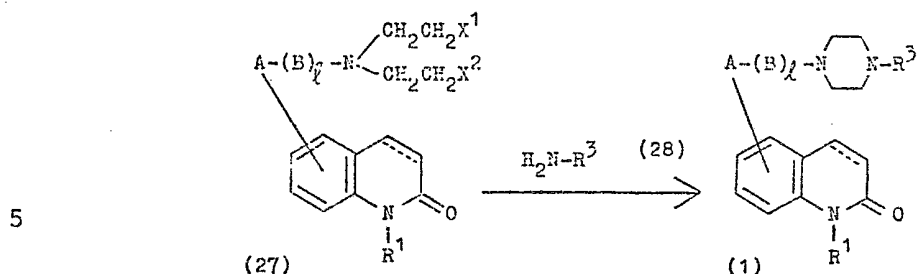
La réaction d'un composé de formule (25) avec un composé de formule (26) est effectuée dans un solvant inerte approprié, en l'absence ou la présence d'un agent de condensation basique. Comme exemples de solvants utilisables dans cette réaction, on citera: des hydrocarbures aromatiques comme le benzène, le toluène, le xylène, etc.; des alcools comme le méthanol, l'éthanol, le propanol, le butanol, le 3-méthoxy-1-butanol, l'éthyl cellosolve, la méthyl cellosolve, etc.; la pyridine, l'acétone, le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, l'hexaméthylphosphoryl triamide, etc. Comme exemples d'agents de condensation basiques utilisables dans cette réaction, on citera: le carbonate de

sodium, le carbonate de potassium, l'hydrogénocarbonate de sodium, l'hydrogénocarbonate de potassium, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydruide de sodium, l'hydruide de potassium, la triéthylamine, etc. On peut aisément effectuer la réaction en ajoutant du cuivre pulvérisé comme catalyseur. Le rapport quantitatif composé (25)/composé (26) n'est pas particulièrement limité et est très variable et, d'une façon générale, on utilise le second en une proportion au moins équimolaire, représentant de préférence de 1 à 5 moles par mole du premier. On effectue généralement la réaction à une température comprise entre la température ambiante et 180°C, de préférence entre 100 et 150°C. La réaction est généralement terminée en un laps de temps de 3 à 30 heures.

La réaction de débenzylation d'un composé de formule (23) peut être effectuée dans les conditions habituelles d'élimination du groupe N-benzyle, par exemple en présence d'un catalyseur pour réduction catalytique comme le carbone palladié, le noir de palladium, le noir de platine, etc, dans un solvant approprié, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, pendant un laps de temps de 0,5 à 5 heures. Comme exemples de solvants utilisables dans cette réaction, on citera: l'eau; un alcool inférieur comme l'éthanol, le méthanol, l'isopropanol, etc.; un éther comme le dioxanne, le tétrahydrofurane, etc.; l'acide acétique, etc.. D'une façon générale, on utilise le catalyseur de réduction catalytique en une proportion représentant de 10 à 50% du poids du composé de formule (23). On peut également accélérer cette réaction en ajoutant un acide comme l'acide chlorhydrique concentré comme catalyseur dans le système réactionnel.

On peut également préparer un composé de formule (1) suivant la présente invention comme représenté dans le schéma réactionnel 12 suivant.

Schéma réactionnel 12



dans lequel X^1 et X^2 représentent respectivement des atomes d'halogène, des groupes alcane(inf.)sulfonyloxy, des groupes arylsulfonyloxy, des groupes aralcoylsulfonyloxy ou des groupes hydroxy; R^1 , R^3 , A, B, l , ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyryle ont les significations précitées.

C'est ainsi qu'on prépare un composé de formule (1) suivant la présente invention en faisant réagir un composé de formule (27) avec un composé connu de formule (28).

Lorsqu'on utilise un composé de formule (27) dans lequel X^1 et X^2 représentent des atomes d'halogène, des groupes alcane(inf.)sulfonyloxy, des groupes arylsulfonyloxy ou des groupes aralcoylsulfonyloxy, on effectue généralement la réaction du composé de formule (27) avec un composé de formule (28) dans un solvant inerte approprié, en l'absence ou la présence d'un agent de condensation basique. Comme exemples de solvants inertes utilisables, on citera: des hydrocarbures aromatiques comme le benzène, le toluène, le xylène, etc.; des alcanols inférieurs comme le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le butanol, etc; l'acide acétique, l'acétate d'éthyle, le diméthylsulfoxyde, le diméthylacétamide, l'hexaméthylphosphoryl triamide, etc. Comme exemples d'agents de condensation basiques utilisables, on citera: des carbonates comme le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, l'hydrogénocarbonate de sodium, l'hydrogénocarbonate de potassium, etc.; des hydroxydes de métaux alcalins comme l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, etc.; des alcoolates métalliques

comme le méthylate de sodium, l'éthylate de sodium, etc.; ou des amines tertiaires comme la pyridine, la triéthylamine, etc.

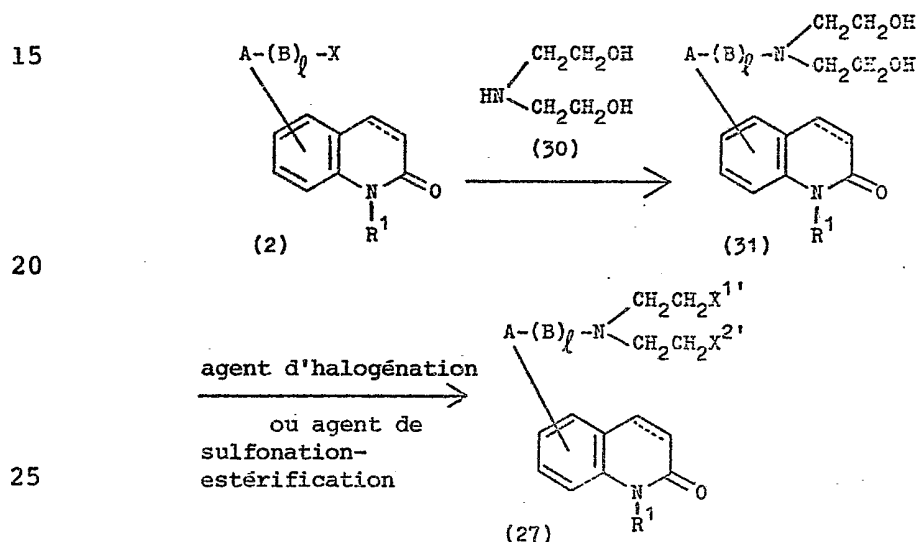
Le rapport quantitatif composé (27)/composé (28) n'est pas particulièrement limité et est très variable, le second étant généralement utilisé en une proportion au moins équimolaire ou représentant de préférence de 1 à 5 moles par mole du premier. On effectue généralement la réaction à une température de 40 à 120°C, de préférence de 50 à 100°C, et elle est généralement terminée en un laps de temps de 5 à 30 heures.

Lorsqu'on utilise un composé de formule (27) dans lequel X^1 et X^2 représentent des groupes hydroxy, on effectue la réaction du composé (27) avec le composé (28) en présence d'un agent de condensation par déshydratation en l'absence ou la présence d'un solvant approprié. Comme exemples d'agents de condensation par déshydratation utilisables, on citera un acide phosphorique condensé comme l'acide polyphosphorique, un acide phosphorique comme l'acide orthophosphorique, l'acide pyrophosphorique, l'acide métaphosphorique, un acide phosphoreux comme l'acide orthophosphoreux, un anhydride phosphorique comme le pentoxyde de phosphore, un acide minéral comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide borique, un phosphate métallique comme le phosphate de sodium, le phosphate de bore, le phosphate ferrique, ou le phosphate d'aluminium, l'alumine activée, le bisulfate de sodium, le nickel Raney, etc. Comme exemples de solvants utilisables dans la réaction, on citera des solvants à point d'ébullition élevé comme le diméthylformamide, la tétraline, etc.. Le rapport quantitatif composé (27)/composé (28) n'est pas particulièrement limité et est très variable, et on utilise généralement le second en une proportion au moins équimolaire, représentant de préférence de 1 à 2 moles par mole du premier. La quantité d'agent de condensation par déshydratation n'est pas particulièrement limitée et est très variable, l'agent de condensation étant généralement utilisé en une quantité

catalytique et représentant de préférence de 0,5 à 5 moles par mole du composé de formule (27).

Dans la réaction précitée, on peut avantageusement opérer sous un courant d'un gaz inerte comme le gaz carbonique ou l'azote afin d'empêcher l'oxydation. On peut effectuer la réaction à la pression ordinaire ou sous pression, de préférence à la pression ambiante. On effectue généralement la réaction à une température de 100 à 350°C, de préférence de 125 à 255°C, et elle est terminée en un laps de temps d'environ 3 à 10 heures. Dans la réaction ci-dessus, on peut utiliser un composé de formule (28) sous forme de sel.

Schéma réactionnel 13



30

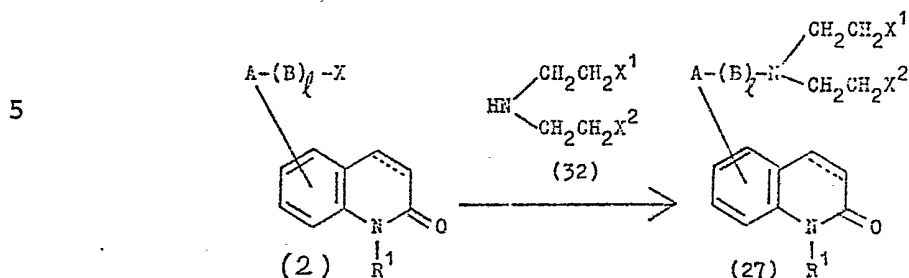
R^1 , A, B, $\underline{q}$, X ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ayant les significations précitées; et $X^{1'}$ et $X^{2'}$ représentant respectivement un atome d'halogène, un groupe alcane(inf.)sulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy ou un groupe aralcoylsulfonyloxy.

Schéma réactionnel 14

35

Dans le schéma réactionnel 14 illustré ci-après, R^1 , A, B, $\underline{q}$, X, X^1 , X^2 ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont

Schéma réactionnel 14



les significations précitées.

10 Comme illustré dans le schéma réactionnel 13, on prépare un composé de formule (27) en faisant réagir un composé de formule (2) avec un composé connu de formule (30) afin d'obtenir un composé de formule (31) qu'on fait réagir avec un agent d'halogénéation ou un agent de sulfonation estérification. On peut effectuer la réaction d'un
 15 composé de formule (2) avec un composé de formule (30) comme décrit dans le schéma réactionnel 1 à propos de la réaction d'un composé de formule (2) avec un composé de formule (3).

20 On peut effectuer la réaction d'un composé de formule (31) avec un agent d'halogénéation en faisant appel à un mode opératoire similaire à celui utilisé pour faire réagir un composé de formule (13) avec un agent d'halogénéation, comme illustré dans le schéma réactionnel 5.

25 On effectue la réaction d'un composé de formule (31) avec un agent de sulfonation-estérification dans un solvant inerte approprié en présence d'un agent de condensation basique. Comme exemples d'agents de sulfonation-estérification utilisables, on citera des halogénures d'alcanesulfonyle comme le chlorure de mésityle, le bromure de mésityle, le chlorure de tosyle, etc., ou des halogénures
 30 d'arylsulfonyle, etc..

Comme exemples de solvants inertes utilisables, on citera des hydrocarbures aromatiques comme le benzène, le toluène, etc.; des esters comme le dioxanne, le tétrahydrofurane, etc.; la pyridine, le diméthylsulfoxyde, le
 35 le diméthylformamide, 1'hexaméthylphosphoryl triamide, etc.

Comme exemples d'agents de condensation basiques utilisables, on citera des amines tertiaires comme la triéthylamine, la pyridine, la N,N-diméthylaniline, etc.; ou des carbonates comme le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, l'hydrogénocarbonate de sodium, l'hydrogénocarbonate de potassium.

Le rapport quantitatif composé (31)/agent de sulfonation-estérification est généralement d'au moins 2 moles du second et, de préférence de 2 à 4 moles du second par mole du premier. On effectue généralement la réaction à une température de -30 à 100°C, de préférence de 0 à 50°C, la réaction étant généralement menée à bonne fin en un laps de temps d'environ 1 à 15 heures.

Conformément au schéma réactionnel 14, on prépare un composé de formule (27) en faisant réagir un composé de formule (2) avec un composé connu de formule (32). On peut effectuer la réaction du composé de formule (2) avec le composé connu de formule (32) en faisant appel à un mode opératoire similaire à celui utilisé pour faire réagir un composé de formule (2) avec un composé de formule (3) comme illustré dans le schéma réactionnel 1.

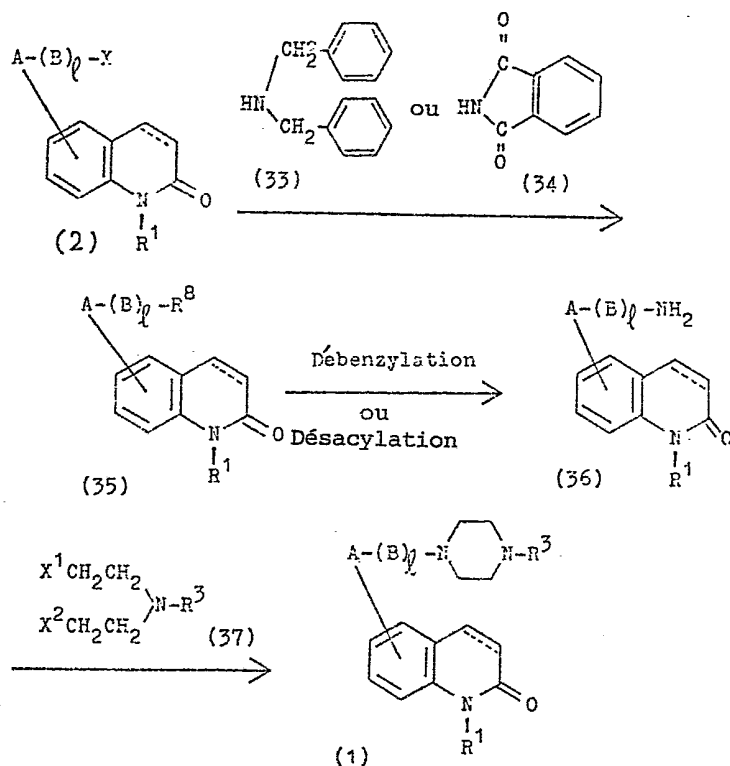
On peut également préparer un composé de formule (1) suivant la présente invention comme illustré dans le schéma réactionnel 15.

25 Schéma réactionnel 15

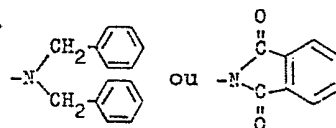
Dans le schéma réactionnel 15 illustré ci-après, R^1 , R^3 , A, B, $\underline{Q}$, X, X^1 , X^2 ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées.

C'est ainsi qu'on prépare un composé de formule (1) suivant la présente invention en faisant réagir un dérivé de carbostyrile de formule (36) avec un composé connu de formule (37). On prépare le composé de formule (36) en faisant réagir un composé de formule (2) avec un composé connu de formule (33) ou (34) afin d'obtenir un composé de formule (35), puis on débenzyle ou désacyle le composé de formule (35).

Schéma réactionnel 15



R^8 répondant à la formule:



On peut effectuer la réaction d'un composé de formule (2) avec un composé de formule (33) ou (34) en faisant appel à un mode opératoire similaire à celui utilisé pour faire réagir un composé de formule (2) avec un composé de

5 de formule (3), comme illustré dans le schéma réactionnel 1.

On peut débenzyler le composé de formule (35) dans les conditions habituelles d'élimination du groupe N-benzyle, par exemple en chauffant le composé de formule (35) dans

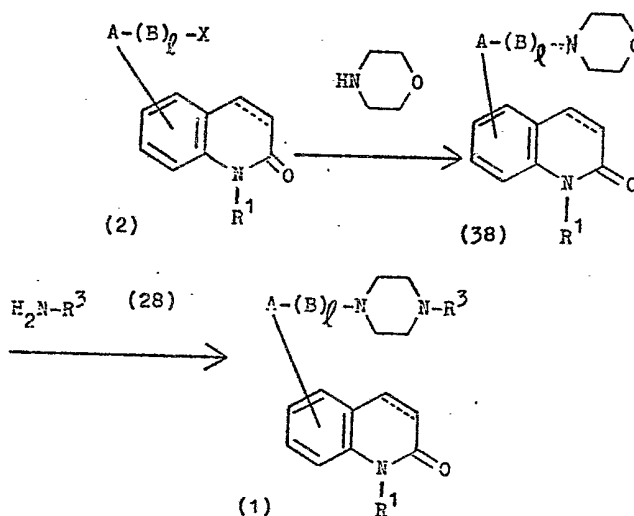
10 une solution aqueuse d'acide bromhydrique. On peut désacyler le composé de formule (35) dans des conditions similaires à celles utilisées pour hydrolyser un composé de for-

mule (20), comme illustré dans le schéma réactionnel 9.

On peut effectuer la réaction du composé (36) avec le composé (37) en faisant appel à un mode opératoire similaire à celui utilisé pour faire réagir un composé de formule (27) avec un composé de formule (28), comme dans le schéma réactionnel 12.

On peut également préparer un composé de formule (1) suivant l'invention comme illustré dans le schéma réactionnel 16.

Schéma réactionnel 16



dans lequel R^1 , R^3 , A , B , q , ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées.

On prépare un composé de formule (1) suivant l'invention en faisant réagir un dérivé de carbostyrile connu de formule (38) avec un composé connu de formule (28). On prépare le composé de formule (38) en faisant réagir un composé de formule (2) avec de la morpholine. On peut effectuer cette réaction en faisant appel à un mode opératoire similaire à celui utilisé pour faire réagir un composé de formule (2) avec un composé de formule (3).

On effectue la réaction du composé de formule (38) avec le composé de formule (28) en l'absence ou la présence

d'un solvant approprié, en présence d'un acide. Comme exemples de solvants utilisables dans la réaction, on citera des solvants à point d'ébullition élevé comme le 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthylphosphoryl triamide, etc. Comme exemples d'acides utilisables dans la réaction, on citera: l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, etc.. Le rapport quantitatif composé (38)/composé (28) n'est pas particulièrement limité et est très variable, le second étant d'une façon générale utilisé en une proportion au moins équimolaire et représentant de préférence de 1 à 2 moles par mole du premier. D'une façon générale on peut effectuer la réaction à une température de 50 à 250°C, de préférence de 150 à 200°C, et elle est terminée en un laps de temps de 1 à 24 heures.

Dans cette réaction, lorsqu'on utilise un composé ayant un groupe alcoxy(inf.)carbonyle ou un groupe cyano comme substituant sur le groupe phényle substitué, dans certains cas les substituants peuvent être convertis en même temps en les groupes carboxyle correspondants. En outre, dans cette réaction, lorsqu'on utilise un composé ayant un groupe alcoxy inférieur ou un groupe alcoylène (inf.)dioxy comme substituant sur le groupe phényle substitué, dans certains cas les substituants peuvent être convertis en même temps en le groupe hydroxyle correspondant.

Parmi les composés de formule (38) utilisables dans la schéma réactionnel 16, un composé dans lequel A représente un groupe de formule -CH=C- peut être converti en un composé dans lequel A représente un groupe $\text{-CH}_2\text{-CH-}$, par réduction du premier composé. On peut effectuer la réduction dans des conditions similaires à celles utilisées dans la réduction d'un composé de formule (2c) comme illustré dans le schéma réactionnel 3.

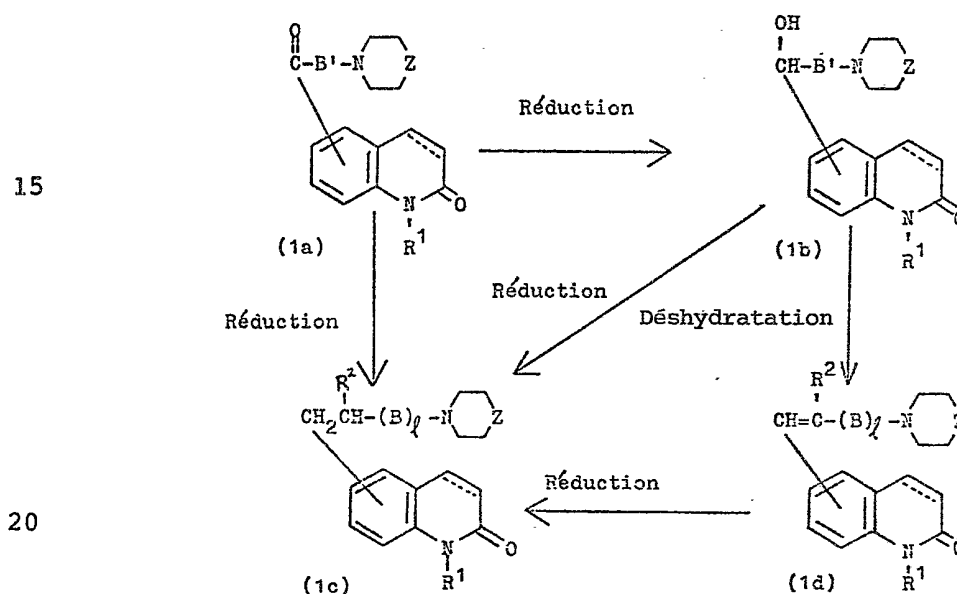
En outre, parmi les composés de formule (38) utilisables dans le schéma réactionnel 16, un composé dans lequel

A représente un groupe $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{-}$ peut être converti en un composé dans lequel A représente un groupe $\text{-}\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{-}$, par réduction du premier composé.

On peut effectuer la réduction dans des conditions similaires à celles utilisées pour réduire un composé de formule (2a), comme illustré dans le schéma réactionnel 2.

On peut également préparer un composé de formule (1) suivant la présente invention comme illustré dans le schéma réactionnel 17.

Schéma réactionnel 17



dans lequel R^1 , R^2 , B , B' , Z , ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées.

On effectue la réduction d'un composé de formule (1a) en faisant appel à un agent d'hydrogénation réducteur, à une réduction catalytique, etc. Lorsqu'on effectue la réduction à l'aide d'un agent d'hydrogénation réducteur, on peut utiliser, comme agent approprié, du borohydrure de sodium, de l'hydrure de lithium et d'aluminium, de préférence du borohydrure de sodium. Le rapport quantitatif d'agent d'hydrogénation réducteur à composé (1a) est au

moins équimolaire et représente de préférence un rapport molaire de 1/1 à 3/1. Lorsqu'on effectue la réduction à l'aide d'un agent d'hydrogénation réducteur, on opère dans un solvant approprié comme l'eau; un alcanol inférieur
5 comme le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, etc.; ou un éther comme le tétrahydrofuranne, l'éther diéthylique, etc. et généralement à une température de -60 à 50°C, de préférence comprise entre -30°C et la température ambiante. La réduction est généralement terminée en un laps de temps
10 de 10 minutes à 3 heures. Lorsqu'on utilise de l'hydrure de lithium et d'aluminium comme agent réducteur, il est préférable d'utiliser un solvant anhydre comme l'éther diéthylique, le tétrahydrofuranne, etc..

Lorsqu'on opère par réduction catalytique, on utilise
15 comme catalyseur de réduction un catalyseur classique pour réduction catalytique, comme l'oxyde de platine, le noir de palladium, le carbone palladié, le nickel Raney, etc.. Le rapport quantitatif catalyseur/composé (1a) est généralement de 0,2/1 à 0,5/1, en poids. On effectue la réduction catalytique dans un solvant comme l'eau, le méthanol,
20 l'éthanol, l'isopropanol, le tétrahydrofuranne, l'éther éthylique, etc.. et sous un courant d'hydrogène gazeux, généralement à une pression de 1 à 10 bars, de préférence de 1 à 3 bars. D'une façon générale, on effectue la réduction à une température comprise entre -30°C et le point
25 d'ébullition du solvant utilisé, de préférence entre 0°C et la température ambiante, environ.

Lorsqu'on effectue la réduction catalytique à basse température, entre environ 0°C et la température ambiante,
30 et en utilisant l'agent d'hydrogénation réducteur, la double liaison entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile n'est pas réduite de façon importante et on peut obtenir principalement un composé correspondant de formule (1b) dans lequel le groupe carbonyle à l'extrémité
35 de la chaîne latérale est réduit. Dans cette réaction de réduction, lorsqu'on utilise un composé dans lequel le groupe phényle substitué R³ porte comme substituant(s) des

substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les
groupes alcoxy(inf.)carbonyle, les groupes alcoyl(inf.)-
thio, les groupes alcanoyle inférieur, le groupe nitro, et
le groupe cyano, et dans lequel R^1 représente un groupe
5 alcényle inférieur ou un groupe alcynyle inférieur, dans
certains cas, ces groupes substituants peuvent être ré-
duits en même temps.

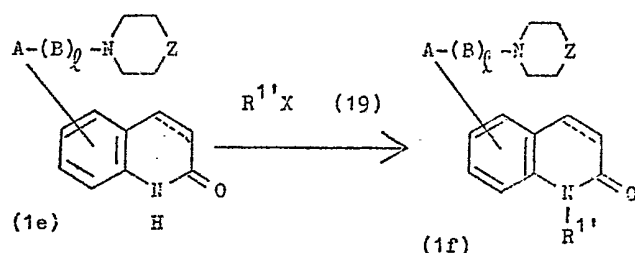
La réaction pour obtenir un composé de formule (1c)
par réduction d'un composé de formule (1d) peut être effec-
10 tuée en faisant appel à un mode opératoire similaire à
celui utilisé pour obtenir un composé de formule (2d) par
réduction d'un composé de formule (2c), comme illustré
dans le schéma réactionnel 3.

On peut effectuer la déshydratation d'un composé de
15 formule (1b) en faisant appel à un mode opératoire similai-
re à celui utilisé pour déshydrater un composé de formule
(10), comme illustré dans le schéma réactionnel 3.

La réaction pour obtenir un composé de formule (1c)
par réduction d'un composé de formule (1a), et la réaction
20 pour obtenir un composé de formule (1c) par réduction d'un
composé de formule (1b) peuvent être effectuées en faisant
appel à un mode opératoire similaire à celui utilisé pour
obtenir un composé de formule (16) par réduction d'un com-
posé de formule (15), comme illustré dans le schéma réac-
25 tionnel 8.

Parmi les composés de formule (1) suivant la présente
invention, on peut préparer un composé dans lequel R^1 re-
présente un groupe alcoyle inférieur, un groupe phényl alco-
yle inférieur, un groupe alcényle inférieur ou un groupe
30 alcynyle inférieur (c'est-à-dire un composé de formule (1f)
en faisant réagir un composé dans lequel $R^1 = H$ (c'est-à-
dire un composé de formule (1e)) avec un composé connu de
formule (19) comme illustré dans le schéma réactionnel 18
ci-après.

Schéma réactionnel 18



dans lequel R¹ représente un groupe alcoyle inférieur, un groupe phényl-alcoyle inférieur, un groupe alcényle inférieur ou un groupe alcynyle inférieur; et A, B, q, Z, X, ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du noyau carbostyrile ont les significations pré-

La réaction d'un composé de formule (1e) avec un composé de formule (19) peut être effectuée, par exemple, en présence d'un composé basique dans un solvant approprié.

Comme exemples de composés basiques utilisables, on citera l'hydrure de sodium, le potassium métallique, le sodium métallique, l'amidure de sodium, l'amidure de potassium, etc. Comme exemples de solvants utilisables, on citera des éthers comme le dioxanne, l'éther diméthylique du diéthylène glycol, etc.; des hydrocarbures aromatiques comme le toluène le xylène, etc.; le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthylphosphoryl triamide, etc.

Le rapport quantitatif composé (1e)/composé (19) n'est pas particulièrement limité et est très variable. D'une façon générale, on utilise le second en une proportion au moins équimolaire et représentant de préférence de 1 à 2 moles par mole du premier. On effectue généralement la réaction à une température de 0 à 70°C, de préférence comprise entre 0° et la température ambiante environ, la réaction étant terminée en un laps de temps de 0,5 à 12 heures. Dans cette réaction, lorsqu'on utilise un composé présentant un groupe carboxy ou un groupe hydroxy comme substituant sur le noyau phényle, dans certains cas, ces substituants peuvent être convertis en même temps en le

groupe ester ou éther correspondant. Dans ce cas, on peut obtenir le composé cherché en hydrolysant à l'aide d'un acide comme l'acide chlorhydrique ou l'acide bromhydrique, en chauffant.

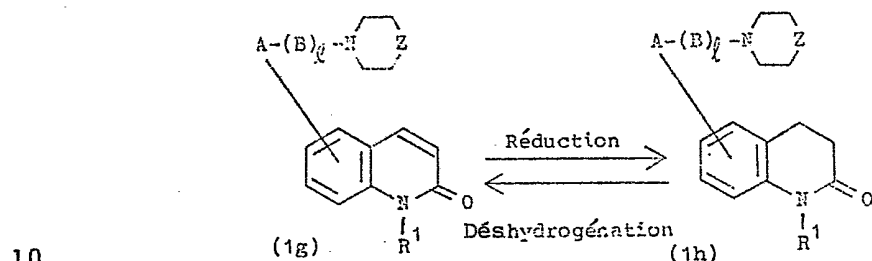
5 Parmi les composés de formule (1) suivant la présente invention, on peut aisément préparer un composé portant un groupe amino comme substituant sur le noyau phényle du groupe phényle substitué en réduisant un composé portant un groupe nitro comme substituant sur le noyau phényle du
10 groupe phényle substitué. On peut effectuer cette réduction dans les conditions habituelles de réduction d'un groupe nitro aromatique en groupe amino aromatique. Plus particulièrement, on peut faire appel à un mode opératoire consistant à utiliser du sulfite de sodium ou de l'anhy-
15 dride sulfureux comme agent réducteur.

 Parmi les composés de formule (1) suivant la présente invention, on peut aisément préparer un composé portant un groupe carboxy comme substituant sur le noyau phényle du groupe phényle substitué, en hydrolysant un composé portant
20 un groupe alcoxy(inf.)carbonyle comme substituant sur le noyau phényle du groupe phényle substitué. On peut effectuer l'hydrolyse dans les conditions habituelles d'hydrolyse d'un ester, par exemple en présence d'acide chlorhydrique, d'acide sulfurique, d'hydroxyde de sodium, etc..

25 En outre, parmi les composés de formule (1) suivant la présente invention, un composé présentant une liaison simple entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile et portant un substituant ou une chaîne latérale inerte vis-à-vis de l'hydrogénation peut être converti en le composé
30 correspondant de formule (1) présentant une double liaison entre les positions 3 et 4, suivant la présente invention, par déshydrogénation à l'aide d'un agent de déshydrogénation. Inversement, parmi les composés de formule (1) suivant la présente invention, un composé présentant une double
35 liaison entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile et portant un substituant ou une chaîne latérale inerte vis-à-vis de la réduction catalytique peut être

converti en le composé correspondant de formule (1) suivant la présente invention ayant une liaison simple entre les positions 3 et 4, par réduction catalytique dudit composé.

5 Schéma réactionnel 19



dans lequel R^1 , A, B, $\underline{q}$ et Z ont les significations précitées.

On peut effectuer la réduction d'un composé de formule (1g) dans les conditions habituelles des réductions catalytiques. Comme exemples de catalyseurs utilisables, on citera le palladium, le carbone palladié, le platine, le nickel Raney, etc. Le catalyseur peut être utilisé en la proportion catalytique habituelle. Comme exemples de solvants utilisables dans cette réduction, on citera: le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le dioxanne, le tétrahydrofurane, l'hexane, le cyclohexane, l'acétate d'éthyle etc.. On peut effectuer la réduction à la pression ambiante ou sous pression, généralement sous une pression de 1 à 10 bars et, de préférence, à la pression atmosphérique.

On effectue généralement la réduction à une température de 0 à 100°C, de préférence comprise entre la température ambiante et 70°C.

On effectue la déshydrogénation d'un composé de formule (1h) dans un solvant approprié, en utilisant un agent oxydant. Comme exemples d'agents oxydants utilisables dans cette réaction, on citera une benzoquinone comme la 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone, le chloranil (2,3,5,6-tétrachlorobenzoquinone), etc.; un agent d'halogénéation comme le N-bromosuccinyl imide, le N-chlorosuccinyl imide, le brome, etc.. Le rapport quantitatif agent oxydant/com-

posé (1h) n'est pas particulièrement limité et est très variable, et est habituellement de 1/1 à 5/1 et, de préférence de 1 à 2 moles du premier par mole du composé (1h). Comme exemples de solvants utilisables dans cette

5 réaction, on citera des éthers comme le dioxanne, le tétrahydrofuranne, le méthoxyéthanol, le diméthoxyéthane; des hydrocarbures aromatiques comme le benzène, le toluène, le xylène, la tétraline (nom commercial pour le 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène), le cumène, etc..; des hydrocarbures

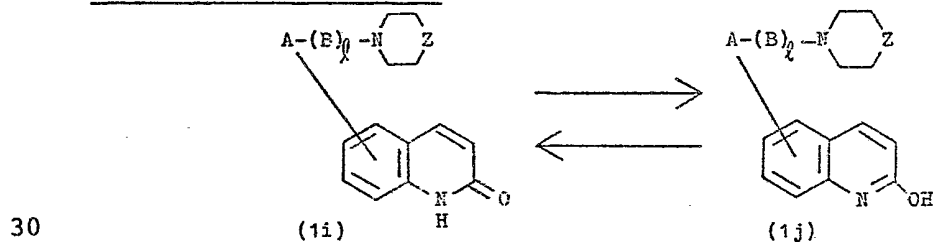
10 halogénés comme le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, etc.; des alcools comme le butanol, l'alcool amylique, l'hexanol; un solvant polaire protique comme l'acide acétique; des solvants polaires aprotiques comme le diméthylformamide,

15 le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthylphosphoryl triamide, etc. On effectue généralement la réaction à une température comprise entre la température ambiante et 300°C, de préférence entre la température ambiante et 200°C, et elle est généralement terminée en 1 à 40 heures.

20 Parmi les composés de formule (1) suivant la présente invention, on citera un composé dans lequel $R^1 = H$ et présentant également une double liaison entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile, pouvant se présenter dans un système tautomère sous forme de lactime-lactame,

25 comme illustré dans le schéma réactionnel 20.

Schéma réactionnel 20



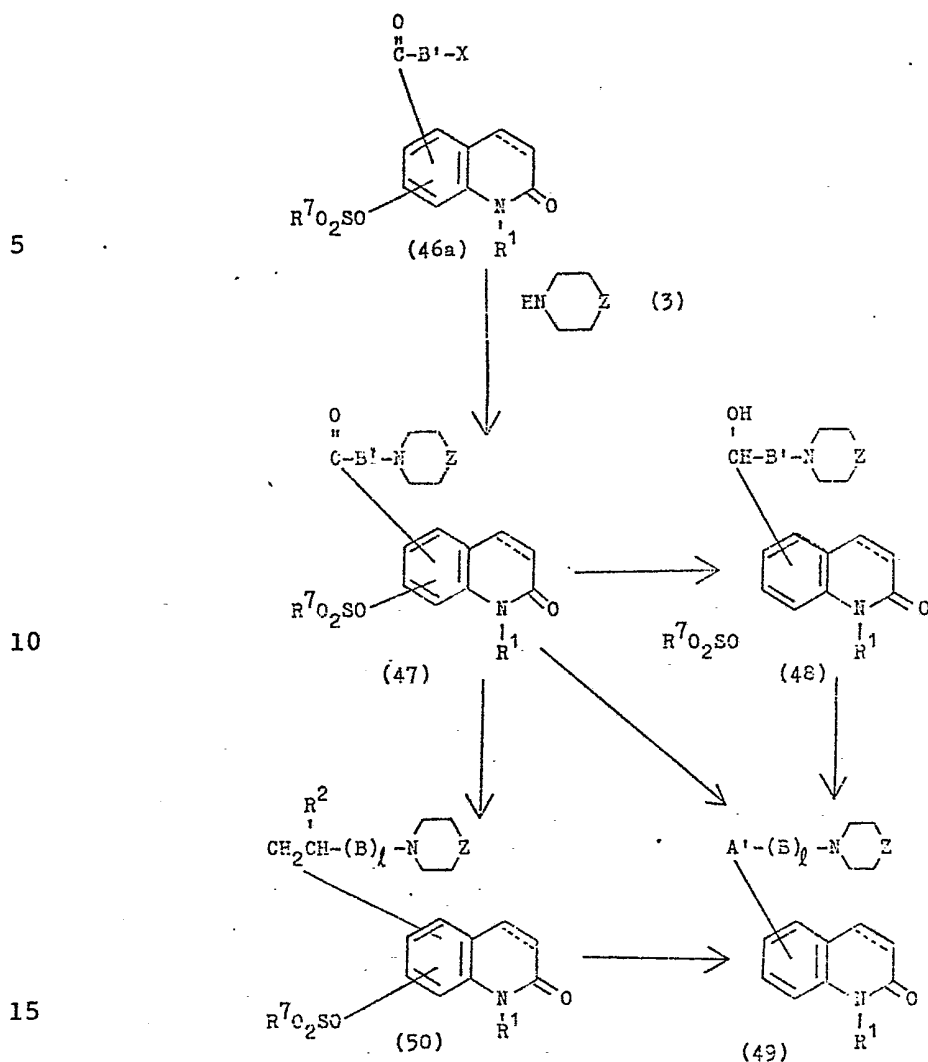
dans lequel A, B, $\underline{Q}$ et Z ont les significations précitées.

Schéma réactionnel 21

Dans le schéma réactionnel 21 illustré ci-après, R^1 , R^2 , R^7 , B, B', $\underline{L}$, Z ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile

35

Schéma réactionnel 21



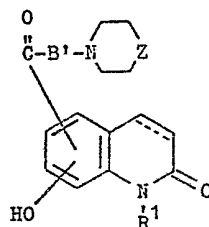
ont les significations précitées; et A' représente un grou-

pe de formule $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$, $-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-$ ou $-\overset{\text{R}^2}{\underset{|}{\text{CH}_2\text{CH}}}-$.

20 On peut effectuer la réaction d'un composé de formule (46) avec un composé de formule (3) en opérant comme pour faire réagir un composé de formule (2) avec un composé de formule (3), comme illustré dans le schéma réactionnel 1.

25 On peut effectuer la réaction d'un composé de formule (47) pour obtenir un composé de formule (48) en opérant comme pour faire réagir un composé de formule (2a) pour

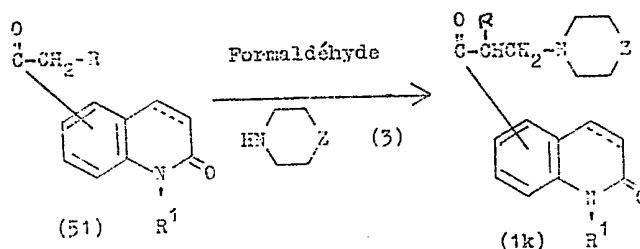
obtenir un composé de formule (2b), comme illustré dans le schéma réactionnel 2. On peut faire réagir un composé de formule (47) pour obtenir un composé de formule (50) en opérant comme pour faire réagir un composé de formule (11) afin d'obtenir un composé de formule (2d), comme illustré dans le schéma réactionnel 6. Les réactions respectives des composés de formules (47), (48) et (50) pour obtenir un composé de formule (49) peuvent être effectuées dans les conditions de réduction d'un composé de formule (42), comme illustré dans le schéma réactionnel 2a. On peut également préparer un composé de formule (47) par sulfonylation d'un composé précurseur, répondant à la formule:



dans laquelle R^1 , B' et Z, ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyryle ont les significations précitées, à l'aide d'un composé de formule (9), en faisant appel à un mode opératoire similaire à celui utilisé dans la sulfonylation d'un composé de formule (45) avec un composé de formule (9), comme illustré dans le schéma réactionnel 2b.

Parmi les composés de formule (1) suivant la présente invention, on peut préparer un composé de formule (1k) comme illustré dans le schéma réactionnel 22.

Schéma réactionnel 22



dans lequel R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur; et R^1 , Z, ainsi que la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbosty-rile ont les significations précitées.

- 5 Le composé de formule (51) utilisé comme substance de départ peut être un composé connu ou un composé nouveau, et on le prépare comme illustré dans le schéma réactionnel 2 [réaction d'un composé de formule (4) avec un composé de formule (5) ou (6)], dans le schéma réactionnel 2a, 10 dans le schéma réactionnel 2b, dans le schéma réactionnel 9 [réaction d'un composé de formule (18) avec un composé de formule (19)], ainsi que dans le schéma réactionnel 10. C'est ainsi qu'un composé utilisable comme substance de départ ou réactif est un composé ayant un atome d'hydrogène 15 au lieu d'un groupe représenté par le radical X ou un groupe acétyle.

- On peut effectuer la réaction d'un composé de formule (51) avec un composé de formule (3) dans les conditions réactionnelles de la réaction de Mannich. On effectue la 20 réaction dans un solvant approprié, à une température comprise entre la température ambiante et 150°C, de préférence entre 50 et 100°C, pendant un laps de temps d'une à dix heures.

- Comme exemples de solvants utilisables dans cette 25 réaction, on citera des alcanols inférieurs comme le méthanol, l'éthanol, le propanol, etc.; des éthers comme le dioxanne, le tétrahydrofuranne, etc.; des acides aliphatiques comme l'acide acétique, l'acide propionique, etc.; le diméthylsulfoxyde ou le diméthylformamide, etc..

- 30 Comme formaldéhyde utilisable dans cette réaction, on peut utiliser le formol, le paraformaldéhyde, le trioxanne, etc.. Le rapport quantitatif de formaldéhyde et composé de formule (3) à composé de formule (51) n'est pas particulièrement limité et est très variable; d'une façon 35 générale, le premier est utilisé en une proportion au moins équimolaire et représentant de préférence de 1 à 3 moles par mole du second.

Dans les schémas réactionnels 2a ou 2b, les composés de formule (2a') ou (2a'') dans lesquels X = H et ayant un ou plusieurs atomes d'halogène en position α du groupe

5 $\begin{array}{c} \text{-C-(B)}_n \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, peuvent être préparés en faisant réagir un composé de formule (2a''') dans lequel X = H, avec un agent d'halogénéation dans un solvant approprié.

Comme exemples de solvants utilisables dans cette réaction, on citera le dichlorométhane, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le benzène, l'acide acétique,

10 etc..

Comme exemples d'agents d'halogénéation utilisables dans cette réaction, on citera le N-bromosuccinyl imide, le N-chlorosuccinyl imide, le chlore, le brome, etc..

Le rapport quantitatif agent d'halogénéation/composé (2a''') est généralement équimolaire et, de préférence,

15 représente un excès.

On effectue la réaction à une température comprise entre la température ambiante et 200°C, de préférence entre la température ambiante et 150°C, la réaction pouvant être menée à bonne fin en un laps de temps de 6 minutes à 6 heures.

20

Parmi les composés de formule (1) suivant la présente invention, ceux ayant un groupe acide peuvent aisément être convertis en sels par réaction avec des composés basiques pharmaceutiquement acceptables. Comme exemples de ces composés basiques, on citera: l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de calcium, le carbonate de sodium, l'hydrogénocarbonate de potassium, etc..

25

En outre, parmi les composés de formule (1) suivant la présente invention, ceux ayant un groupe basique peuvent aisément être convertis en sels d'addition avec des acides, par réaction avec des acides pharmaceutiquement acceptables. Comme exemples de ces acides, on citera: des acides minéraux comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide bromhydrique, etc..; des acides organiques comme l'acide oxalique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide malique, l'acide tartrique, l'acide

30

35

citrique, l'acide benzoïque, etc..

Les composés souhaités, préparés par les modes opératoires décrits dans les divers schémas réactionnels précités, peuvent aisément être isolés et purifiés en faisant
5 appel aux modes de séparation habituels, par exemple par extraction au solvant, dilution, recristallisation, chromatographie sur colonne, chromatographie préparative en couche mince.

10 L'invention englobe les isomères optiques des composés suivant l'invention.

Lorsqu'on veut les utiliser comme agents antihistaminiques, les composés de formule (1) peuvent être présentés sous forme de compositions pharmaceutiques, en association avec les véhicules pharmaceutiquement acceptables habituels.
15 Les véhicules utilisés dépendent de la forme de la composition pharmaceutique et comprennent notamment des diluants ou excipients comme des charges, des diluants, des liants, des agents mouillants, des agents de désintégration, des agents tensio-actifs et des lubrifiants.

20 Les doses unitaires peuvent être présentées sous toute forme souhaitée et les agents antihistaminiques peuvent être présentés sous forme de comprimés, pilules, poudres, liqueurs, suspensions, émulsions, granules, gélules, suppositoires, injections (solutions et émulsions) et
25 pommades. Lorsqu'on veut les présenter sous la forme de comprimés, on peut également utiliser des véhicules classiques dans ce type de présentation, par exemple des excipients comme le lactose, le saccharose, le chlorure de sodium, des solutions de glucose, l'urée, l'amidon, le
30 carbonate de calcium, le kaolin, la cellulose cristalline, l'acide silicique; des liants comme l'eau, l'éthanol, le propanol, les sirops simples, le glucose, les solutions d'amidon, des solutions gélifiantes, la carboxyméthyl cellulose, la gomme laque, la méthyl cellulose, le phosphate
35 de calcium et la polyvinylpyrrolidone; des agents de désintégration comme l'amidon séché, l'alginate de sodium, la poudre d'agar-agar, la poudre de lamineuses, l'hydrogéo-

carbonate de sodium, le carbonate de sodium, les Tweens, le laurylsulfate de sodium, le monoglycéride de l'acide stéarique, l'amidon, le lactose; des inhibiteurs de désintégration comme le saccharose, la stéarine, le beurre
5 de cacao, les huiles hydrogénées; un accélérateur d'absorption comme une base d'ammonium quaternaire; le lauryl sulfate de sodium; des agents mouillants comme la glycérine or l'amidon; des adsorbants comme l'amidon, le lactose, le kaolin, la bentonite, l'acide silicique colloïdal; des
10 lubrifiants comme le talc purifié, des sels d'acide stéarique, de l'acide borique pulvérulent, du Macrogol, du polyéthylène glycol solide. Les comprimés peuvent également être enrobés avec les matériaux d'enrobage usuels de façon à obtenir des comprimés enrobés de sucre, d'une
15 pellicule de gélatine, des comprimés à enrobage entérique, des comprimés enrobés de pellicules ou des comprimés à deux couches et plus.

Pour préparer des pilules, on peut également utiliser des véhicules connus et largement utilisés dans ce domaine
20 par exemple des excipients comme le glucose, le lactose, l'amidon, le beurre de cacao, les huiles végétales hydrogénées, le kaolin et le talc; des liants comme la gomme arabique pulvérulente, la gomme adragante pulvérulente, la gélatine et l'éthanol; des agents de désintégration comme
25 des laminaires et l'agar-agar.

Pour préparer des suppositoires, on peut utiliser les véhicules classiques dans ce domaine, par exemple des polyéthylène glycols, le beurre de cacao, des alcanols supérieurs, des esters d'alcanols supérieurs, la gélatine
30 ainsi que des glycérides semi-synthétiques.

Pour la préparation de compositions injectables, on stérilise des solutions et suspensions de préférence isotoniques au sang. On peut également utiliser tous les véhicules classiques dans le domaine des préparations injectables, par exemple l'eau, l'alcool éthylique, le propylène glycol, l'alcool isostéarylique éthoxylé, l'alcool isostéarylique polyéthoxylé, le polyoxyéthylène sorbitol,

des esters de sorbitane . Pour rendre les préparations isotoniques, on peut ajouter les quantités appropriées de chlorure de sodium, de glucose ou de glycérine. On peut également ajouter des additifs habituels comme des

5 dissolvants, des agents tampon, des analgésiques, des conservateurs ainsi que des colorants, des parfums, des agents aromatisants, des édulcorants ainsi que d'autres médicaments.

Pour préparer des pâtes et des crèmes, on peut utiliser des diluants classiques dans ce domaine, par exemple

10 la vaseline blanche, la paraffine, la glycérine, des dérivés de cellulose, des polyéthylène glycols, des silicones et la bentonite.

La quantité de composés de formule (1) ou leurs sels d'addition avec des acides contenue dans les agents antihistaminiques n'est pas particulièrement limitée et peut être très variable, mais représente habituellement, et de préférence, de 1 à 70% du poids total de la composition.

15

Les agents antihistaminiques et agents de régulation du système nerveux central précités peuvent être utilisés sous diverses formes, sans restriction, suivant le but visé. Par exemple, aux fins d'administration orale, on utilisera des comprimés, pilules, solutions, suspensions, émulsions, granules et gélules; les préparations injectables peuvent être administrées isolément par voie intra-

20

25 veineuse ou être mélangées avec des solutions de perfusion comme des solutions de glucose et des solutions d'acides; si nécessaire, les préparations injectables peuvent être administrées seules, par voie intramusculaire, sous-cutanée , intracutanée ou intrapéritonéale. Les suppositoires sont administrés par voie rectale et les pom-

30

mades par voie topique.

La posologie en ce qui concerne les agents antihistaminiques suivant l'invention dépend du mode d'utilisation, du but visé et des symptômes, la posologie journalière habituelle étant d'environ 40 µg à 2 mg/kg de composé de

35

formule (1) ou ses sels d'addition avec des acides, en 3 à

prises par jour.

Exemple de préparation de comprimés 1

En opérant de façon classique, on prépare des comprimés ayant la composition suivante:

5	6-{1-Oxo-4-(4-phényl-1-pipérazinyl)-butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile	10 mg
	Amidon de maïs	127 mg
	Stéarate de magnésium	18 mg
	Lactose	<u>45 mg</u>
10	Total	200 mg

Exemple de préparation de comprimés 2

En opérant de façon classique, on prépare des comprimés ayant la composition suivante:

15	6-{1-Oxo-4-(4-2-chlorophényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile	5 mg
	Amidon de maïs	132 mg
	Stéarate de magnésium	18 mg
	Lactose	<u>45 mg</u>
20	Total	200 mg

Exemple de préparation de comprimés 3

En opérant de façon classique, on prépare des comprimés ayant la composition suivante:

25	6-1-Hydroxy-4-(4-phényl-1-pipérazinyl)butyl-3,4-dihydrocarbostyrile	5 mg
	Amidon de maïs	132 mg
	Stéarate de magnésium	18 mg
	Lactose	<u>45 mg</u>
	Total	200 mg

Exemple de préparation de comprimés 4

En opérant de façon classique, on prépare des comprimés ayant la composition suivante:

35	6-{4-(4-Phényl-1-pipérazinyl)butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile	10 mg
	Amidon de maïs	127 mg
	Stéarate de magnésium	18 mg
	Lactose	<u>45 mg</u>
	Total	200 mg

Exemple de préparation de comprimés 5

En opérant de façon classique, on prépare des comprimés ayant la composition suivante:

5	6-{4- $\overline{4}$ -(2-Chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile	5 mg
	Amidon de maïs	132 mg
	Stéarate de magnésium	18 mg
	Lactose	<u>45 mg</u>
	Total	200 mg

10 Exemple de préparation de comprimés 6

En opérant de façon classique, on prépare des comprimés ayant la composition suivante:

	6- $\overline{1}$ -Oxo-4-(4-phényl-4-hydroxy-1-pipéridyl)-3,4-dihydrocarbostyrile	10 mg
15	Amidon de maïs	127 mg
	Stéarate de magnésium	18 mg
	Lactose	<u>45 mg</u>
	Total	200 mg

Exemple de préparation de comprimés 7

20 En opérant de façon classique, on prépare des comprimés ayant la composition suivante:

	6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-benzyl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile	5 mg
	Amidon de maïs	132 mg
25	Stéarate de magnésium	18 mg
	Lactose	<u>45 mg</u>
	Total	200 mg

30 Chacun des composés répondant à la formule (1) suivant la présente invention est faiblement toxique et peut avantageusement être utilisé comme ingrédient actif dans une composition pharmaceutique.

35 Les activités pharmacologiques de composés de formule (1) suivant la présente invention ont été déterminées par des tests, comme décrit ci-après, avec les résultats indiqués.

Les composés testés sont les suivants:

Composés suivant la présente invention (n° 1 à 32)

1. 6- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile
2. 6- $\overline{1}$ -Oxo-4-(4-phényl-1-pipérazinyl)butyl-3,4-dihydrocarbostyrile, monochlorhydrate
3. 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile, monochlorhydrate monohydraté
4. 6-{1-Oxo-2- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl/butyl}-carbostyrile
5. 6-{1-Hydroxy-4- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile
6. 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile
7. 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile, monochlorhydrate
8. 6-{3- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl-1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile
9. 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl-1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile
10. 6-{3- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl-1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile
11. 6- $\overline{4}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-1-butényl-3,4-dihydrocarbostyrile
12. 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl-1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile
13. 6-{3- $\overline{4}$ -(4-Chlorophényl)-1-pipérazinyl-1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile
14. 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Chlorophényl)-1-pipérazinyl-butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile
15. 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl-butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile
16. 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl-propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile
17. 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Methoxyphényl)-1-pipérazinyl-propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile
18. 6- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile

19. 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile
20. 1-Méthyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile, monooxalate
- 5 21. 1-Benzyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile, monooxalate
22. 5- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile, monochlorhydrate
23. 6-{3- $\overline{4}$ -(4-Méthylphényl)-1,2,5,6-tétrahydropyridyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile
- 10 24. 6- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-benzyl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile
25. 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl)-1,2,5,6-tétrahydropyridyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile
- 15 26. 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1,2,5,6-tétrahydropyridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile
27. 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Méthoxyphényl)-1,2,5,6-tétrahydropyridyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile, monooxalate
28. 6- $\overline{1}$ -Oxo-4-(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydropyridyl)-butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile
- 20 29. 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Méthoxyphényl)-1-pipéridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile, monooxalate
30. 6- $\overline{4}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)butyl $\overline{7}$ -carbostyrile
31. 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-carbostyrile
- 25 32. 6-{1-Hydroxy-2- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-carbostyrile

Composé de référence

- On utilise la Chlorpromazine $\overline{2}$ -Chloro-N,N-diméthyl-10H-phénothiazine-10-propylamine $\overline{7}$ comme composé de référence.

(A) Activité d'accroissement de l'anesthésie à l'halothane

- On utilise des souris mâles de souche ddY pesant environ 20 g. Les souris sont réparties en lots de 10 animaux chacun. On administre par voie orale, à chaque souris, une suspension aqueuse du composé à tester dans la gomme arabique (80 mg de composé à tester = 1 g de gomme arabique/

- 100 ml de sérum physiologique au NaCl), à raison de 16 mg de composé à tester par kg de poids corporel. Une heure après l'administration, on place chaque souris dans une chambre de respiration de gaz (13 x 13 x 24 cm) et on introduit dans la chambre de l'oxygène gazeux contenant 4% d'Halothane (2-bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroéthane) à un débit de 2 litres/minute pendant 3 minutes. On sort de la chambre une souris anesthésiée et on mesure le temps entre l'introduction de l'anesthésie et le réveil d'après le réflexe de redressement de l'animal. Aux souris du groupe témoin, on administre par voie orale une solution aqueuse physiologique de gomme arabique à 1%, à la dose de 0,1 ml par kg de poids corporel [cf: M.J. Turnbull & J.W. Watkins: Br. J. Pharmacol., 58, 27-35 (1976)].
- Les résultats obtenus sont rapportés au tableau 1.

Tableau 1

	Composé n°	Temps (minutes)
	1	13,3
	2	11,5
20	3	8,0
	4	9,7
	5	13,0
	6	8,2

(B) Activité d'inhibition des sauts provoqués chez la souris par la Méthamphétamine et la L-DOPA

- On utilise des souris mâles de souche ddy pesant de 17 à 25 g. On fait jeûner les souris pendant 24 heures. Chaque lot à tester comprend 6 souris. On administre le composé à tester par voie orale. 40 minutes après l'administration, on administre par voie intrapéritonéale 4 mg/kg de Méthamphétamine (d-N- α -diméthylphénéthylamine). puis, 15 minutes après l'administration de Méthamphétamine, on administre par voie intrapéritonéale 400 mg/kg de L-DOPA. 60 Minutes après l'administration de L-DOPA, on place la souris dans un bécher en verre de 2 litres et on compte le nombre de sauts. L'activité inhibitrice des sauts du composé à tester est considérée positive lorsque

le nombre de sauts est inférieur ou égal à 10. On considère l'activité inhibitrice du composé testé sur les sauts comme négative lorsque le nombre des sauts est supérieur à 10. On calcule la dose efficace (DE_{50} , en mg/kg) pour laquelle on obtient un résultat positif pour 3 souris sur 6 avec le composé testé. Le nombre de sauts des souris auxquelles on a administré du sérum physiologique à titre de référence est de 150 à 200 par heure [cf: H. Lal, F.C. Colpaert, P. Laduron: European J. Pharmacol., 30; 113-116 (1975)]⁷. Les résultats obtenus sont rapportés au tableau 2.

Tableau 2

	Composé n°	DE_{50} (mg/kg)
	1	1,35
	2	1,52
15	3	1,05
	4	4,05
	5	1,95
	7	1,34
	8	1,02
20	9	0,12
	10	6,02
	11	1,60
	12	0,056
	13	4,16
25	14	3,23
	15	0,39
	16	0,24
	18	0,34
	19	0,79
30	25	9,56
	26	10,32
	27	1,25
	28	8,89
	29	2,01
35	30	0,56
	31	0,14
	32	4,86
	Chlorpromazine	7,60

(C) Activité antagoniste de l'adrénaline chez la souris

On utilise des souris mâles de souche ddy pesant de 17 à 20 g chacune. On fait jeûner les souris pendant 24 heures. Chaque lot à tester comprend 10 souris. On administre le composé à tester par voie orale. Une heure après l'administration, on injecte 40 mg/kg d'adrénaline par voie intrapéritonéale. On note le nombre de souris survivant au bout de 24 heures après l'administration ainsi que la mortalité, et on calcule la dose du composé testé qui permet la survie de la moitié des animaux (DE_{50} ; mg/kg). Les 10 souris auxquelles on a administré du sérum physiologique, servant d'animaux témoin, sont toutes mortes en quelques minutes après l'administration d'adrénaline. [cf: Loew, E.R. & Micetich, A., J. Pharmacol. Exp. Ther. 93, 434-443 (1948)]. Les résultats obtenus sont indiqués au tableau 3.

Tableau 3

	Composé n°	DE_{50} (mg/kg)
	1	3,03
	2	4,02
20	3	6,12
	9	0,005
	11	de 4 à 8
	12	0,005
	15	0,71
25	16	0,02
	17	0,29
	18	0,21
	19	0,1
	Chlorpromazine	10,6

30 (D) Activité sur le test de ptose palpébrale chez la souris

On utilise des souris mâles de souche ddy pesant de 18 à 20 g. On fait jeûner les souris pendant 24 heures. Chaque groupe d'essai comprend 10 souris. Le composé à tester est administré par voie orale à la dose de 64 mg/kg. Une heure après l'administration, on examine la ptose palpébrale des souris et on l'évalue d'après l'échelle de notation suivante. On calcule la valeur moyenne obtenue

sur 10 souris. / C.J.E. Niemegeers & P.A.J. Janssen:
 Arzheim. Forsch. (Drug Res.), 24, (1), pp 45-52 (1974) 7.

	Note	Degré de ptose palpébrale
	8	Yeux complètement fermés
5	6	Yeux légèrement ouverts
	4	Yeux à demi ouverts
	2	Yeux légèrement fermés
	0	Yeux largement ouverts

Les résultats obtenus sont rapportés au tableau 4.

	Composé n°	Note obtenue (valeur moyenne)
	1	1,67
	2	4,5
	3	2,0
15	4	2,33
	7	1,33

(E) Test d'activité antihistaminique

Pour déterminer l'activité antihistaminique d'un composé in vitro on fait généralement appel à un protocole opératoire utilisant un iléon énucléé de cobaye. On étudie l'activité antihistaminique des composés suivant l'invention conformément à ce protocole opératoire, comme suit:

On sacrifie un cobaye mâle de 300 à 500 g en le saignant. On prélève un iléon de 15 cm de long dans la région iléocoecale, et on le plonge dans de la solution de Tyrode (préparée à partir de 8,0 g de NaCl, 0,2 g de KCl, 0,2 g de CaCl₂, 1,0 g de glucose, 1,0 g de NaHCO₃, 0,065 g de NaHPO₄.2H₂O et 0,2135 g de MgCl₂.6H₂O et amenée à un volume total de 1000 ml par addition d'eau). On prélève un morceau de 2,5 à 3,0 cm sur l'iléon qu'on suspend dans un bain d'organe contenant 30 ml de solution de Tyrode. On maintient le bain d'organe à une température de 36°C et on fait barboter dans le bain un mélange gazeux constitué par 5% de CO₂ et 95% de O₂. 10 Minutes après l'introduction du gaz, on additionne le bain de 10⁻⁶M d'histamine afin d'étudier la sensibilité du tissu et on trace la courbe de réaction (témoin) en fonction de la dose d'histamine.

Lorsque la courbe devient constante, on introduit dans le bain 10^{-6} g/ml d'un composé à tester et on ajoute à nouveau de l'histamine, 5 minutes plus tard, afin d'obtenir une courbe de réaction en fonction de la dose.

- 5 La rétraction de l'iléon est enregistrée à l'aide d'un enregistreur à plume traçante par l'intermédiaire d'un transducteur isotonique $\overline{\text{TD-112S}}$, fourni par Nihon Kodens. On détermine l'activité antihistaminique du composé à tester sous forme de valeur pA_2 suivant le procédé
- 10 "Van Rossam" $\overline{\text{J.M. Van Rossam: Arch. Inst. Pharmacodyn. Ther., 143, 299 (1963)}}$, la rétraction maximale de l'iléon provoquée par l'histamine et indiquée par la courbe de référence ayant été attribuée une valeur de 100%. Les résultats obtenus sont rapportés au tableau 5.

15 Tableau 5

	Composé n°	pA_2
	20	7,58
	21	7,31
	22	7,01
20	23	7,81
	24	7,23

(F) Test de toxicité aigüe

- On administre chacun des composés suivants de formule
- (1) suivant la présente invention, par voie orale, à des
- 25 rats mâles, afin d'étudier la toxicité aigüe (DL_{50} ; mg/kg). Les résultats obtenus sont rapportés au tableau 6.

Tableau 6

	Composé n°	LD_{50} (mg/kg)	Composé n°	LD_{50} (mg/kg)
	1	500	9	500
30	2	500	10	500
	3	500	11	500
	4	500	12	500
	5	500	13	500
	6	500	14	500
35	7	500	15	500
	8	500	16	500

Tableau 6 (suite)

Composé n°	LD ₅₀ (mg/kg)	Composé n°	LD ₅₀ (mg/kg)
17	500	25	500
18	500	26	500
5 19	500	27	500
20	500	28	500
21	500	29	500
22	500	30	500
23	500	31	500
10 24	500	32	500

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de la présente invention. Les exemples de référence décrivent la préparation des composés à utiliser comme substances de départ et la préparation des composés suivant l'invention est décrite dans les exemples.

Exemple de référence 1

On met 120 ml de chlorure de γ -chlorobutyryle et 160 g de chlorure d'aluminium anhydre pulvérulent en suspension dans 300 ml de sulfure de carbone. On chauffe la suspension au reflux et on l'additionne goutte à goutte d'une autre suspension de 29,4 g de 3,4-dihydrocarbostyrile dans 100 ml de sulfure de carbone, en une heure, puis on continue à chauffer au reflux pendant 4 heures. Une fois la réaction terminée, on verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée, puis on recueille le précipité résultant par filtration, on lave à l'eau et à l'éther. On recristallise le précipité lavé dans l'acétone, obtenant ainsi 25,5 g de 6-(4-chloro-1-oxobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme d'aiguilles jaunes. P.f. = 158-160°C.

Exemple de référence 2

En opérant comme à l'exemple de référence 1, on obtient du 6-chloroacétylcarbostyrile sous la forme de cristaux incolores en aiguilles. P.f. = 233-234 (méthanol-chloroforme)

Exemple de référence 3

En opérant comme à l'exemple de référence 1, on obtient du 1-méthyl-6-(β -chloropropionyl)-3,4-dihydrocarbo-

styrile sous la forme de cristaux incolores en aiguilles.
P.f. = 121-123°C (isopropanol).

Exemple de référence 4

On mélange 2,0 g de 6-(1-oxo-4-chlorobutyl)-3,4-
5 dihydrocarbostyrile avec 100 ml de méthanol, et on agite
le mélange à température ambiante. On ajoute ensuite, pro-
gressivement, 1,0 g de borohydrure de sodium. Après avoir
agité le mélange réactionnel à température ambiante pen-
dant 2 heures, on élimine le méthanol par distillation
10 sous pression réduite. On extrait le résidu au chloroforme
et on lave la couche chloroformique à l'eau, et on sèche.
On élimine le chloroforme par distillation sous pression
réduite et on recristallise le résidu dans un mélange
éthanol-eau, obtenant ainsi 1,2 g de 6-(1-hydroxy-4-
15 chlorobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de
cristaux incolores en aiguilles. P.f. = 120-121°C.

Exemple de référence 5

On disperse 4,0 g de 6-(4-chloro-1-oxobutyl)-3,4-
dihydrocarbostyrile dans 200 ml de méthanol et on agite la
20 suspension à température ambiante. On ajoute progressive-
ment 2,0 g de borohydrure de sodium à la suspension, et
on poursuit la réaction pendant une heure. On additionne
ensuite le mélange réactionnel de 3 ml d'acide chlorhydri-
que concentré, et on concentre le mélange sous pression
25 réduite, en chauffant au reflux, obtenant ainsi un résidu
qu'on extrait au chloroforme. On lave la couche chlorofor-
mique à l'eau et on sèche. On élimine le chloroforme par
distillation sous pression réduite; on recristallise le
résidu résultant dans l'éthanol, obtenant ainsi 2,4 g de
30 6) (4-chloro-1-butényl)-3,4-dihydrocarbostyrile sous la
forme de cristaux jaunes en aiguilles. P.f. = 153-155°C.

Exemple de référence 6

On mélange 14,4 g de 3,4-dihydrocarbostyrile et 10 g
de γ -butyrolactone avec 120 g d'acide polyphosphorique et
35 on agite à 80-90°C pendant 10 heures. On verse le mélange
réactionnel sur 300 ml d'eau glacée et on laisse reposer
pendant une nuit. On recueille le précipité résultant par

filtration et on recristallise dans un mélange éthanol-acétate d'éthyle, obtenant ainsi 9,5 g de 6-(4-hydroxy-1-oxobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile (p.f. 175-176°C) sous la forme de prismes incolores. Puis on mélange 5 g de 6-(4-hydroxy-1-oxobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,5 g de noir de palladium avec 160 ml d'éthanol et on soumet le mélange à une réduction catalytique sous une pression d'hydrogène gazeux de 3 bars à 60°C pendant 6 heures. On refroidit le mélange réactionnel et on ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique concentré. On soumet le mélange réactionnel à une réduction catalytique sous une pression d'hydrogène gazeux de 3 bars pendant 6 heures. On filtre le mélange réactionnel et on concentre la liqueur-mère sous pression réduite. On recristallise le résidu dans de la ligroïne, obtenant ainsi 3,2 g de 6-(4-hydroxybutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile fondant à 133-134°C. Puis on mélange 3,2 g de 6-(4-hydroxybutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 5 ml de chlorure de thionyle avec 50 ml de chloroforme et on agite le mélange à température ambiante pendant 24 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite. On recristallise le résidu dans de la ligroïne, obtenant ainsi 1,8 g de 6-(4-chlorobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile fondant à 119-121°C, sous la forme de prismes incolores.

25 Exemple de référence 7

On mélange 2,8 g de 6-(4-chloro-1-butényl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 2,1 g d'iodure de sodium avec 40 ml de diméthylformamide et on agite le mélange à 50°C pendant une heure. On additionne le mélange réactionnel de 2,0 g de morpholine et 2,0 ml de triéthylamine et on agite à 50°C pendant une heure. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite. On additionne le résidu de 50 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5% et on agite. On recueille l'insoluble formé dans le mélange, par filtration, on lave à l'eau et recristallise dans l'éthanol, obtenant ainsi 2,2 g de 6-(4-morpholino-1-butényl)-3,4-dihydrocarbostyrile sous forme d'aiguilles

incolores fondant à 136-139°C. On mélange 2,2 g de 6-(4-morpholino-1-butényl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,2 g de noir de platine avec 100 ml d'éthanol et on soumet à une réduction catalytique sous une pression d'hydrogène gazeux de 3 bars à température ambiante pendant 5 heures. On filtre le mélange réactionnel et on concentre la liqueur-mère sous pression réduite. On recristallise le résidu dans un mélange ligroïne-benzène, obtenant ainsi 1,8 g de 6-(4-morpholinobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de paillettes incolores fondant à 130-132°C.

Exemple de référence 8

On mélange 2,3 g de 6-(3-chloro-1-propényl)-3,4-dihydrocarbostyrile, 2,0 g de 4-benzylpipérazine et 2,0 ml de triéthylamine avec 50 ml de diméthylformamide et on agite le mélange à 50°C pendant 3 heures. On verse le mélange réactionnel sur un mélange de 50 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et de 50 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%, et on extrait la couche organique au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau et on sèche, puis on élimine le chloroforme par distillation. On recristallise le résidu dans un mélange éthanol-eau, ce qui fournit 2,1 g de 6- $\overline{3}$ -(4-benzylpipérazinyl)-1-propényl-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme d'aiguilles incolores fondant à 151-153°C. On mélange 2,1 g de 6- $\overline{3}$ -(4-benzylpipérazinyl)-1-propényl-3,4-dihydrocarbostyrile, 0,2 g de noir de platine et 2 ml d'acide chlorhydrique concentré avec 100 ml d'éthanol et on soumet le mélange à une réduction catalytique sous une pression d'hydrogène gazeux de 3 bars à température ambiante pendant 5 heures. On filtre le mélange réactionnel et on concentre la liqueur-mère. On recristallise le résidu résultant dans le méthanol, obtenant ainsi 1,8 g de dichlorhydrate de 6-(3-pipérazinopropyl)-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme d'aiguilles incolores fondant à 275-278°C (avec décomposition).

Exemple de référence 9

On mélange 2,5 g de 6-(4-chloro-1-butényl)-3,4-

dihydrocarbostyrile et 2,3 g de DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone) avec 160 ml de dioxanne et on chauffe le mélange au reflux pendant 6 heures. On ajoute ensuite 1,1 g de DDQ au mélange réactionnel et on chauffe au reflux pendant 3 heures. On refroidit le mélange réactionnel. On sépare le précipité résultant par filtration et on concentre la liqueur-mère sous pression réduite. On obtient ainsi un résidu qu'on dissout dans un mélange de 100 ml de chloroforme et 5 ml de méthanol et on fait passer la solution sur une colonne de gel de silice afin d'éliminer la DDQ n'ayant pas réagi. On recristallise le résidu dans le méthanol, obtenant ainsi 1,6 g de 6-(4-chloro-1-butényl)-carbostyrile sous la forme d'aiguilles jaunes fondant à 215-228°C.

Exemple de référence 10

On mélange 20 g de 6-(β -chloropropionyloxy)-3,4-dihydrocarbostyrile, 60 g de chlorure d'aluminium anhydre pulvérulent, 6 g de chlorure de sodium et 6 g de chlorure de potassium et on fait fondre le mélange en chauffant et on agite à 150-170°C pendant une heure. On verse le mélange réactionnel sur de l'eau glacée et on laisse reposer pendant une nuit. On recueille le précipité résultant par filtration, on lave à l'eau et on sèche, puis on recristallise dans le méthanol, ce qui fournit 12 g de 6-hydroxy-7-(3-chloropropionyl)-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de cristaux blancs. F = 205 - 208°C.

Analyse élémentaire

		C	H	N
pour $C_{12}H_{12}O_3N Cl$	calculé %	56,82	4,77	5,52
	Trouvé	56,98	4,51	5,44

Exemple de référence 11

On mélange 5,06 g de 6-hydroxy-7-(3-chloropropionyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 1,8 g de pyridine aqueuse avec 50 ml de diméthylformamide. On refroidit le mélange sur de la glace, on ajoute 2,5 g de chlorure de méthanesulfonyle et on agite à température ambiante pendant 3 heures. On verse le mélange réactionnel sur 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium et on extrait au chloroforme.

On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche et on élimine le chloroforme par distillation sous pression réduite. On cristallise le résidu résultant en ajoutant 80 ml d'hexane, ce qui donne des cristaux bruts. On recueille le produit
 5 brut par filtration et on recristallise dans l'éthanol, obtenant ainsi 4,5 g de 6-méthylsulfonyloxy-7-(3-chloropropionyl)-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de cristaux blancs.

<u>Analyse élémentaire</u>		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
10	pour $C_{13}H_{14}O_5S N Cl$ (331,78)			
	calculé %:	47,06	4,25	4,22
	trouvé %:	47,33	4,02	4,19

Exemple de référence 12

On met 3,0 g de 6-méthylsulfonyloxy-7-(3-chloropropionyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,5 g de noir de palladium en suspension dans 200 ml d'éthanol et on soumet la suspension à une réduction catalytique par l'hydrogène gazeux sous une pression de 3 bars, à température ambiante pendant 5 heures, tout en agitant. On filtre le mélange
 15 réactionnel et on concentre la liqueur-mère sous pression réduite. On recristallise le résidu résultant dans l'éthanol, obtenant ainsi 1,2 g de 7-(3-chloropropionyl)-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de cristaux en poudre incolore. $F=159-161^{\circ}C$.

<u>Analyse élémentaire</u>		pour $C_{12}H_{12}O_2N Cl$ (237,69)		
25		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
	calculé %	60,64	5,09	5,89
	Trouvé %	60,59	5,24	5,91

Exemple de référence 13

On met 3,3 g de 6-méthylsulfonyloxy-7-(3-chloropropionyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 1,5 g d'iodure de sodium en suspension dans 30 ml d'acétone, et on agite le mélange à 40-50°C pendant 2 heures. On ajoute 30 ml de diméthylformamide au mélange et on élimine l'acétone par distillation sous pression réduite. On ajoute ensuite 1,8 g de
 30 4-phénylpipéridine et 1,5 ml de triéthylamine au mélange, et on agite à 60-70°C pendant 7 heures. On verse le mélange réactionnel sur 150 ml d'une solution aqueuse saturée de

chlorure de sodium et on extrait au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche, et on élimine le chloroforme par distillation sous pression réduite. On cristallise le résidu résultant dans l'hexane et on re-

5 cristallise dans un mélange éthanol-ligroïne, obtenant ainsi 1,2 g de 6-méthylsulfonyloxy-7- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile sous forme de cristaux blancs.

Analyse élémentaire

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
10 pour $C_{24}H_{28}O_5N_2S$ (M = 456,56)			
calculé %:	63,14	6,18	6,14
trouvé %:	63,07	6,19	6,12

Exemple de référence 14

a) On mélange 2,5 g de 6-hydroxy-7-(3-chloropropionyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 1,8 g d'iodure de sodium avec

15 30 ml d'acétone et on agite le mélange à 50°C pendant une heure. On additionne le mélange de 30 ml de diméthylformamide et on élimine l'acétone par distillation sous pression réduite. Puis on ajoute 3,0 ml de triéthylamine et

20 2,0 g de 4-phénylpipéridine, et on agite à 60-70°C pendant 5 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite. On cristallise le résidu résultant à l'aide d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, ce qui fournit des cristaux bruts qu'on recristallise dans le

25 méthanol, obtenant ainsi 1,6 g de 6-hydroxy-7- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phénylpipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile sous forme amorphe. F = 240 - 245°C

Analyse élémentaire

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
30 pour $C_{23}H_{26}O_3N_2$ (M = 462,52)	Calc. % 77,90	5,67	6,06
Trouvé	77,51	5,81	6,12

b) On met 2,3 g de 6-hydroxy-7- $\overline{3}$ -(4-phénylpipéridyl)-1-oxopropyl-3,4-dihydrocarbostyrile, et 0,4 g d'hydroxyde de potassium en suspension dans 80 ml de méthanol et on agite la suspension à température ambiante pendant 2 heures.

35 On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite. On disperse le résidu résultant dans 40 ml de diméthylformamide, on additionne la dispersion de 0,7 g de

chlorure de méthanesulfonyle et on agite à température ambiante pendant 3 heures. On reprend le mélange réactionnel comme décrit à l'exemple de référence 13, obtenant ainsi 1,2 g de cristaux de 6-méthanesulfonyloxy-7- β -oxo-3-(4-phénylpipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile (cristaux blancs).

Analyse élémentaire	C	H	N
pour $C_{24}H_{28}N_2O_5S$ (M=474,50) Calc. %	67,91	6,65	6,60
Trouvé %	67,88	6,69	6,55

10 Exemple de référence 15

a) On dissout 26,8 g de 8-méthoxy-5-(3-chloropropionyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 16,5 g d'iodure de sodium dans 200 ml de diméthylformamide et on agite le mélange à 40°C pendant une heure. On ajoute 11,1 g de triéthylamine et 17,1 g de 4-phénylpipérazine, et on agite à 40°C pendant 2 heures encore. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite. On additionne le résidu résultant d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5% et d'éther. On recueille le précipité cristallin par filtration et on recrystallise dans l'éthanol, obtenant ainsi des cristaux de 8-méthoxy-5- β -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile (fines aiguilles légèrement jaunes) F=133-134°C Rendement: 27,5 g.

Analyse élémentaire	C	H	N
25 pour $C_{23}H_{27}O_3N_3$ (M=393,48) Calc. %	70,21	6,92	10,68
Trouvé %	70,00	6,99	10,48

b) A 19,7 g de méthoxy-5- β -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile on ajoute 300 ml d'acide bromhydrique à 47% et on chauffe le mélange au reflux pendant 18 heures. On concentre le mélange réactionnel à sec, sous pression réduite. On additionne le résidu résultant d'eau et on concentre à nouveau à sec sous pression réduite. On ajoute de l'acétone au résidu cristallin qu'on recueille par filtration et recrystallise dans le méthanol. On met les cristaux en suspension dans 500 ml d'eau, on neutralise la suspension à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5% et on recueille le précipité

cristallin par filtration et on lave à l'eau. On obtient ainsi 17,1 g de 8-hydroxy-5-[1-oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyrile sous forme amorphe. F = 287 - 291°C.

5	<u>Analyse élémentaire</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
	pour $C_{22}H_{25}O_3N_3$ (M=379,46) Calc. %	69,64	6,64	11,07
	Trouvé %	69,54	6,45	11,01

Exemple de référence 16

10 On dissout 37,9 g de 8-hydroxy-5-[1-oxo-3-(4-phényl-pipérazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyrile et 5,9 g d'hydroxyde de potassium dans 400 ml d'eau et on concentre la solution sous pression réduite. On dissout le résidu résultant dans 400 ml de diméthylformamide puis on ajoute 12,0g de chlorure de méthane sulfonyle à la solution, en refroidissant. Une heure après l'addition on ajoute de l'éther pour obtenir des cristaux.

15 On recueille les cristaux par filtration, on lave à l'acétone et on recristallise dans l'isopropanol, obtenant ainsi 35,9 g de cristaux de 8-méthanesulfonyl-5-[1-oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyrile. (aiguilles légèrement brunes) F = 165-167°C.

20	<u>Analyse élémentaire</u>	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
	pour $C_{23}H_{27}O_5N_3S$ (M=457,55) Calc. %	60,38	5,95	9,18
	Trouvé %	60,19	6,01	9,15

Exemple de référence 17

25 En opérant comme décrit dans l'exemple de référence 10, et en utilisant le 6-acétyloxy-3,4-dihydrocarbostyrile comme substance de départ, on obtient le 6-hydroxy-7-acétyl-3,4-dihydrocarbostyrile (aiguilles légèrement jaune-vert) F = 252-253°C.

Exemple de référence 18

30 En opérant comme décrit dans l'exemple de référence 11, et en utilisant le 6-hydroxy-7-acétyl-3,4-dihydrocarbostyrile comme substance de départ, on obtient des cristaux de 6-méthylsulfonyloxy-7-acétyl-3,4-dihydrocarbostyrile (aiguilles incolores) F = 217 - 221 °C.

Exemple de référence 19

35 En opérant comme décrit dans l'exemple de référence 12 et en utilisant le 6-méthylsulfonyloxy-7-acétyl-3,4-dihydrocarbostyrile, on obtient des cristaux de 7-acétyl-

3,4-dihydrocarbostyrile (aiguilles incolores).

F = 177 - 179 °C.

Exemple de référence 20

On dissout 9,45 g de 7-acétyl-3,4-dihydrocarbostyrile dans 30 ml d'acide acétique cristallisable, en agitant à 20°C, puis on ajoute goutte à goutte un mélange de 2,6 ml de brome dans 10 ml d'acide acétique cristallisable, en 30 minutes, à température ambiante et en agitant. On refroidit le mélange réactionnel sur de la glace. On recrystallise le précipité cristallin résultant dans une solution aqueuse d'éthanol à 50%,obtenant ainsi des cristaux de 7-(γ -bromoacétyl-3,4-dihydrocarbostyrile (aiguilles incolores).F = 202 - 203 °C

Analyse élémentaire

	C	H	N
pour $C_{11}H_{10}NO_2Br$ (M=268,11) Calc. %	49,28	3,76	5,22
Trouvé %	49,24	3,79	5,18

Exemple 1

On mélange 5,0 g de 6-(1-oxo-4-chlorobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 3,5 g d'iodure de sodium dans 100 ml d'acétone et on agite le mélange à 40-50°C pendant 5 heures. Puis on additionne le mélange de 80 ml de diméthylformamide et on élimine l'acétone par distillation sous pression réduite. A ce mélange réactionnel on ajoute 5,0 g de 4-phénylpipérazine et 5 g de triéthylamine et on agite à 70-80°C pendant 6 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite et on agite avec 50 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 5% afin de faire cristalliser. On recueille les cristaux bruts par filtration, on lave à l'eau et on sèche. On disperse les cristaux bruts séchés dans 80 ml de chloroforme et on agite à température ambiante pendant une heure. On élimine l'insoluble de la solution chloroformique, et on élimine le chloroforme par distillation. On additionne le résidu résultant de 50 ml de méthanol et 10 ml d'acide chlorhydrique concentré et on concentre le mélange à sec sous pression réduite. On additionne le résidu résultant de 50 ml d'acétone et on agite, ce qui fournit des cristaux bruts qu'on recueille par filtration, lave à l'acétone et

recrystallise dans un mélange éthanol-eau, obtenant ainsi 5,7 g de 6-[1-oxo-4-(4-phényl-1-pipérazinyl-butyl)-3,4-dihydrocarbostyrile (monochlorhydrate) sous la forme de cristaux pulvérulents jaunâtres. P.f. = 195-196°C.

5	<u>Analyse élémentaire</u>		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
	pour $C_{23}H_{28}O_2N_3Cl$	Calculé %	66,74	6,82	10,15
		Trouvé %	66,83	6,60	10,23

En opérant comme décrit à l'exemple 1, et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 2 à 5, comme suit:

10 Exemple 2

Monochlorhydrate de 6-[1-oxo-3-[4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl]propyl]-3,4-dihydrocarbostyrile
Cristaux incolores en aiguilles (éthanol-eau) fondant à 233-234°C (déc.)

Exemple 3

Monochlorhydrate de 6-[2-oxo-4-[4-(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl]butyl]-3,4-dihydrocarbostyrile monohydraté
Aiguilles incolores (eau). P.f. = 266-268°C (dec.)

20 Exemple 4

Monochlorhydrate de 6-[1-oxo-4-[4-(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl]butyl]-3,4-dihydrocarbostyrile
Aiguilles incolores (éthanol-eau). P.f. 240-241°C (déc.)

Exemple 5

25 Monochlorhydrate de 6-[1-oxo-3-[4-(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl]propyl]-3,4-dihydrocarbostyrile
Aiguilles jaunâtre clair (éthanol-eau). P.f. = 224-226°C.

Exemple 6

30 On mélange 2,4 g de 6-(1-oxo-3-chloropropyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 1,6 g d'iodure de sodium avec 60 ml d'isopropanol et on agite le mélange à 40-50°C pendant 2 heures. On additionne ensuite le mélange réactionnel de 2,0 g de 4-phénylpipérazine et 3,0 g de DBU (1,5-diazabicyclo[5,4,1]undécane-5) et on chauffe au reflux pendant
35 6 heures. On verse le mélange réactionnel sur 100 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 5% et on agite à température ambiante pendant une heure. On recueille

l'insoluble par filtration, on lave à l'eau et on sèche, puis on recristallise dans un mélange éthanol-chloroforme, obtenant ainsi 1,9 g de 6-[1-oxo-3-(4-phénylpipérazinyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyrile sous forme de paillettes

5 incolores (p.f. 196-197°C).

Analyse élémentaire

		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
pour $C_{22}H_{25}O_2N_3$	Calculé %	72,70	6,93	11,56
	Trouvé %	72,52	7,08	11,81

En opérant comme décrit à l'exemple 6, et en utilisant les substances de départ appropriées, on prépare les composés des exemples 7 à 10, comme suit:

Exemple 7

6-{1-Oxo-3-[4-(2-fluorophényl)-1-pipérazinyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile

15 Cristaux pulvérulents incolores (dans un mélange diméthylformamide-eau). P.f. = 200-201°C.

Exemple 8

6-{1-Oxo-4-[4-(4-bromophényl)-1-pipérazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile

20 Aiguilles incolores (éthanol-eau), p.f. = 184-185°C.

Exemple 9

6-{1-Oxo-4-[4-(4-nitrophényl)-1-pipérazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile

25 Aiguilles jaunâtres (diméthylformamide-eau). P.f. 255-256°C (avec décomposition).

Exemple 10

6-{1-Oxo-4-[4-(éthoxycarbonylphényl)-1-pipérazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile

Aiguilles incolores (éthanol). P.f. 191-192°C.

30 Exemple 11

On mélange 2,4 g de 6-(1-oxo-3-chloropropyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 4,5 g de 4-(2,3-diméthylphényl)-pipérazine avec 80 ml de xylène et on chauffe le mélange au reflux pendant 24 heures. Puis on concentre le mélange réactionnel à sec sous pression réduite. On dissout le produit solide résultant dans 100 ml de chloroforme, on lave la couche chloroformique à l'aide d'une solution

aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%, deux fois, on lave deux fois à l'eau, puis on sèche sur sulfate de sodium anhydre, après quoi on élimine le chloroforme par distillation. On additionne le résidu résultant d'un

- 5 mélange éther-hexane, on recueille l'insoluble par filtration et on recristallise dans un mélange acide chlorhydrique concentré-éthanol-eau, obtenant ainsi 2,6 g de monochlorhydrate de 6-{1-oxo-3- $\sqrt{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme
- 10 d'aiguilles incolores fondant à 273-274°C (déc.).

Analyse élémentaire

		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
pour $C_{24}H_{30}O_2N_3Cl$	calculé %:	67,35	7,07	9,82
	trouvé %:	67,36	6,95	9,80

Exemple 12

- 15 En opérant comme décrit à l'exemple 11, on prépare le 6-{1-oxo-4- $\sqrt{4}$ -(3,5-dichlorophényl)-1-pipérazinyl/-butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile qu'on obtient sous la forme d'aiguilles incolores (isopropanol), P.f. = 194-185°C.

Exemple 13

- 20 On disperse 3,0 g de 6-(1-oxo-2-bromoéthyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 5,5 g de 4-(3-chlorophényl)-pipérazine dans 50 ml de dioxanne et on agite la dispersion à 50°C pendant 5 heures. On refroidit le mélange réactionnel, on élimine les substances insolubles formées
- 25 dans le mélange réactionnel et on concentre la liqueur-mère dioxannique à sec sous pression réduite. On ajoute 80 ml d'éther au produit séché, afin de le cristalliser. On recristallise les cristaux bruts résultants dans un mélange dioxanne-eau, obtenant ainsi 3,1 g de 6{-1-oxo-2- $\sqrt{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl/éthyl}-3,4-dihydrocarbostyrile
- 30 sous la forme d'aiguilles jaune clair fondant à 214-215°C.

Analyse élémentaire

		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
pour $C_{21}H_{22}O_2N_3Cl$	Calculé %:	65,71	5,78	10,95
	Trouvé %:	65,96	5,61	10,81

- 35 En opérant comme décrit à l'exemple 13 et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les

composés des exemples 14 à 16, comme suit:

Exemple 14

6-{1-oxo-2- $\sqrt{4}$ }(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl- $\sqrt{}$ -
éthyl}-carbostyrile

- 5 Aiguilles incolores (méthanol-chloroforme) fondant à
199-200°C (avec décomposition)

Exemple 15

Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-2- $\sqrt{4}$ -(3-chlorophényl)-1-
pipérazinyl/butyl}-carbostyrile

- 10 Aiguilles incolores (isopropanol); p.f.=209-210°C (déc.)

Exemple 16

Monooxalate de 6-{1-oxo-2- $\sqrt{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazi-
nyle/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile

Aiguilles incolores (isopropanol). P.f. = 135-136°C.

15 Exemple 17

- On disperse 5,0 g de 6-(1-oxo-4-chlorobutyl)-3,4-dihydro-
carbostyrile et 7,5 g d'iodure de sodium dans 120 ml de
diméthylformamide anhydre et on agite le mélange à 50-60°C
pendant 2 heures. On additionne ce mélange réactionnel de
20 10 g de 4-(3-chlorophényl)pipérazine et 5 ml de triéthyl-
amine et on agite à 50-60°C pendant 6 heures, puis à tem-
pérature ambiante pendant 24 heures. On concentre le mélan-
ge réactionnel sous pression réduite. On additionne le ré-
sidu résultant de 80 ml d'une solution d'hydrogénocarbona-
25 te de sodium à 5% et on extrait la couche organique au
chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on
sèche et on élimine le chloroforme par distillation. On
cristallise le résidu résultant dans l'éther, obtenant
ainsi des cristaux bruts qu'on recristallise dans l'étha-
30 nol, ce qui fournit 6,5 g de 6-{1-oxo-4- $\sqrt{4}$ -(3-chlorophényl)-
1-pipérazinyle/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme
d'aiguilles incolores fondant à 158-159°C.

Analyse élémentaire

		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
pour C ₂₃ H ₂₅ O ₂ N ₃ Cl	calculé %:	67,06	6,36	10,20
35	trouvé %:	66,98	6,40	10,20

En opérant comme décrit à l'exemple 17, et en utili-
sant les substances de départ appropriées, on obtient les

composés des exemples 18 à 26, comme suit:

Exemple 18

6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4)méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile

- 5 Aiguilles jaunâtre clair (éthanol); p.f. 200-201°C

Exemple 19

6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(3,4,5-triméthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile, dichlorhydrate

Cristaux pulvérulents incolores (méthanol-eau).

- 10 P.f. = 261-263°C (décomposition)

Exemple 20

6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(4-cyanophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile

Paillettes incolores (éthanol), p.f. =206-207°C.

- 15 Exemple 21

6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ - acétylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile

Aiguilles jaunes (diméthylformamide-eau). P.f.=218-219°C.

Exemple 22

- 20 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ - méthylthiophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile

Aiguilles jaune clair (éthanol). P.f. =187-188°C/

Exemple 23

Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile

- 25 Aiguilles jaune clair (dioxanne-eau). P.f. = 121-121,5°C.

Exemple 24

Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-4- $\overline{4}$ -(4-carboxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile

- 30 Cristaux pulvérulents incolores (éthanol). P.f. 264-265°C.

Exemple 25

6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ - hydroxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile

Cristaux pulvérulents incolores (éthanol). P.f. = 192-194°C

- 35 Exemple 26

6-{1-Oxo-2- $\overline{4}$ -(4-nitrophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile

Cristaux pulvérulents jaunâtres (éthanol). P.f. 239-242°C

En opérant comme décrit à l'exemple 17, on obtient les composés suivants:

5 Le 5- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-méthanol). P.f. = 180-182°C.

Le 5-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl- $\overline{7}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux blancs (eau). P.f. = 223-235°C (décomposition).

10 Le 5-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2-hydroxyphényl)-1-pipérazinyl- $\overline{7}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

Cristaux

15 Le monochlorhydrate de 5-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(4-n-butylphényl)-1-pipérazinyl- $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau). P.f. = 218-222°C.

Le 5-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl- $\overline{7}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

Cristaux

20 Le monochlorhydrate de 5-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2,3-diméthyl)-1-pipérazinyl- $\overline{7}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux blancs (méthanol-eau). P.f. = 231-234°C.

Le 6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-benzyl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau). P.f. = 177-178°C.

25 Le 6-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(1-tétranylyl)-1-pipérazinyl- $\overline{7}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-eau). P.f. 187-188°C.

30 Le 5- $\overline{1}$ -oxo-2-(4-phényl-1-pipérazinyl)éthyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol). P.f. = 195-198°C (décomposition).

Exemple 27

35 On mélange 2,6 g de 1-méthyl-6-(1-oxo-3-chloro-propyl)-3,4-dihydrocarbostyrile, 1,2 g de pyridine et 2,0 g de 4-phénylpipérazine avec 30 ml de diméthylformamide et on agite le mélange à 70-80°C pendant 7 heures. On verse le mélange réactionnel sur 100 ml de solution d'hydrogène-carbonate de sodium à 5% et on extrait au chloroforme.

On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche et on élimine le chloroforme par distillation. On dissout le résidu résultant à l'aide d'acétone et on ajuste le pH de la solution à 4 en ajoutant une solution acétonique d'acide oxalique à 5% afin d'obtenir un précipité cristallin.

On recueille le précipité par filtration et on recristallise dans un mélange éthanol-eau, obtenant ainsi 2,8 g de monooxalate de 1-méthyl-6-[1-oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de paillettes incolores fondant à 164-165°C.

Analyse élémentaire

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
pour $C_{23}H_{27}O_2N_3(COOH)_2$ Calculé %:	64,22	6,25	8,99
Trouvé %:	64,48	6,12	9,03

En opérant comme décrit à l'exemple 27, et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 28 à 30, comme suit:

Exemple 28

Monooxalate de 1-hexyl-6-[1-oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau). P.f. = 142-144°C.

Exemple 29

Monooxalate de 1-benzyl-6-[1-oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau). P.f. = 171-172°C.

Exemple 30

Monooxalate de 1-allyl-6-[1-oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau). P.f. 169-170°C.

Exemple 31

On mélange 2,7 g de 6-(1-oxo-4-chlorobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 1,5 g d'iodure de sodium avec 30 ml de diméthylsulfoxyde et on agite le mélange à 50°C pendant 2 heures. On additionne ensuite le mélange réactionnel de 2,0 g de 4-(3,4-méthylènedioxyphényl)pipérazine et 3 g de DBU et on agite le mélange réactionnel à 70-80°C pendant 5 heures. Une fois la réaction terminée, on verse le mélange réactionnel sur 10 ml d'hydrogénocarbonate de sodium à

2% et on extrait la couche organique au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche et on élimine le chloroforme par distillation. On additionne le résidu résultant de 50 ml de méthanol et 5 ml d'acide chlorhydrique concentré et on concentre le mélange à sec sous pression réduite. On cristallise le résidu résultant en ajoutant un mélange éthanol-acétone, ce qui fournit des cristaux bruts qu'on recristallise dans un mélange éthanol-eau. On obtient 2,1 g de monochlorhydrate de 6-{1-oxo-4-4-(3,4-méthylènedioxy-phényl)-1-pipérazinyl}butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de cristaux pulvérulents incolores fondant à 246-248°C (décomposition).

Analyse élémentaire

		C	H	N
pour $C_{24}H_{27}O_4N_3 \cdot HCl$	Calculé %	62,95	6,16	9,18
	Trouvé %:	63,12	6,01	9,25

Exemple 32

On mélange 1,8 g de 6-1-oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)-propyl-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,24 g d'hydrure de sodium (à 50% dans l'huile minérale) avec 50 ml de diméthylformamide et on agite à température ambiante pendant 3 heures. On ajoute 0,9 g d'acide p-toluènesulfonique et on agite à température ambiante pendant 3 heures. On verse le mélange réactionnel sur 150 ml de solution saturée de chlorure de sodium et on extrait au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche et on élimine le chloroforme par distillation sous pression réduite. On soumet le résidu résultant à une chromatographie préparative en couche mince afin de purifier et de séparer le composé cherché. On dissout le composé obtenu dans l'acétone et on convertit en oxalate en opérant comme décrit à l'exemple 27. Par recristallisation dans un mélange éthanol-eau, on obtient 1,5 g de monooxalate de 1-méthyl-6-1-oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile, sous la forme de paillettes incolores fondant à 164-165°C.

Analyse élémentaire

pour $C_{23}H_{27}O_2N_3(COOH)_2$

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Calculé %:	64,22	6,25	8,99
Trouvé %:	64,02	6,41	9,08

- 5 En opérant comme décrit à l'exemple 32, et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 33 à 36, comme suit:

Exemple 33

- 10 Monooxalate de 1-benzyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau). Point de fusion = 171-172°C.

Exemple 34

- 15 Monooxalate de 1-allyl-6- $\overline{1}$ -oxo-(4-phényl-1-pipérazinyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau). P.f. = 169-170°C.

Exemple 35

- 15 Monooxalate de 1-méthyl-6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau). P.f. = 155-156°C.

Exemple 36

- 20 Monooxalate de 1-benzyl-6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau). P.f. = 161-162°C.

Exemple 37

- 25 On mélange 2,8 g de 6-(1-hydroxy-4-chlorobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 1,8 g d'iodure de sodium avec 60 ml de diméthylformamide et on agite le mélange à température ambiante pendant 7 heures. On additionne le mélange réactionnel de 2 g de triéthylamine et 2,5 g de 4-phénylpipérazine et on agite à température ambiante pendant 24 heures.
- 30 On verse le mélange réactionnel sur 200 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 1% et on extrait au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche et on élimine le chloroforme par distillation sous pression réduite. On recristallise le résidu résultant
- 35 dans l'isopropanol, obtenant ainsi 2,5 g de 6- $\overline{1}$ -hydroxy-4-(4-phényl-1-pipérazinyl)butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile, sous la forme d'aiguilles incolores fondant à 167-168°C.

Analyse élémentaire		C	H	N
pour $C_{23}H_{29}O_2N_3$	Calculé %	72,79	7,70	11,07
	Trouvé %	73,01	7,59	11,21

- En opérant comme décrit à l'exemple 37 et en utilisant
 5 les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 38 à 48, comme suit:

Exemple 38

- 6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol)
 10 fondant à 147-148°C.

Exemple 39

- 6-{1-Hydroxy-4- $\overline{4}$ -(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol)
 fondant à 163-164°C.

15 Exemple 40

6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol)
 fondant à 145-147°C.

Exemple 41

- 20 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 173-175°C (avec décomposition).

Exemple 42

- 25 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol)
 fondant à 171-172°C.

Exemple 43

- 30 6-{1-Hydroxy-4- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (chloroforme-éther) fondant à 156,5-157°C.

Exemple 44

- 6-{1-Hydroxy-2- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 215-216°C.

35 Exemple 45

6-{1-Hydroxy-2- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl}butyl-carbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol-chloroforme)

fondant à 245-246°C (avec décomposition).

Exemple 47

Monooxalate de 1-méthyl-6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 155-156°C.

Exemple 48

Monooxalate de 1-benzyl-6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 161-162°C.

- 10 5- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 158-160°C.

Exemple 49

- On disperse 2,0 g de 6- $\overline{1}$ -oxo-4-(4-phénylpipérazinyl)butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile et 0,5 g de noir de palladium dans 80 ml d'eau et on agite à température ambiante sous une pression d'hydrogène gazeux de 2 bars pendant 5 heures. On filtre le mélange réactionnel afin d'éliminer le noir de palladium, on concentre la liqueur-mère sous pression réduite et on cristallise le résidu résultant dans l'acétone et une petite quantité d'éthanol. On recueille les cristaux bruts par filtration et on les recristallise dans l'isopropanol, obtenant ainsi 1,5 g de 6- $\overline{1}$ -hydroxy-4-(4-phényl-1-pipérazinyl)butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme d'aiguilles incolores fondant à 167-168°C.

Analyse élémentaire

		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
pour C ₂₃ H ₂₉ O ₂ N ₃	Calculé %:	72,79	7,70	11,07
	Trouvé %:	72,94	7,48	11,31

- 30 En opérant comme décrit à l'exemple 49 et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 50 et 51, comme suit:

Exemple 50

- 35 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl}propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 145-147°C.

Exemple 51

6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 173-175°C (avec décomposition).

5 Exemple 52

On disperse 2,0 g de 6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phénylpipérazinyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile et 0,6 g de carbone palladié à 5% dans 80 ml d'éthanol et on agite à température ambiante sous une pression d'hydrogène gazeux de 2 bars pendant 5 heures. On filtre le mélange réactionnel afin d'éliminer le carbone palladié et on concentre la liqueur-mère sous pression réduite. On recristallise le résidu résultant dans l'isopropanol, obtenant ainsi 1,4 g de 6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme d'aiguilles incolores fondant à 147-148°C.

Analyse élémentaire

		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
pour C ₂₂ H ₂₉ O ₂ N ₃	calculé %:	72,30	7,45	11,50
	trouvé %:	72,62	7,18	11,29

20 En opérant comme décrit à l'exemple 52 et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 53 à 55, comme suit:

Exemple 53

25 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 145-147°C.

Exemple 54

30 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 171-172°C.

Exemple 55

35 6-{1-Hydroxy-2- $\overline{2}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -éthyl}-carbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol-chloroforme) fondant à 245-246 (décomposition).

Exemple 56

On disperse 2,0 g de 6-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile et 1,0 g

d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 80 ml de tétrahydrofurane anhydre et on agite à température ambiante pendant 8 heures, puis on additionne progressivement le mélange réactionnel de 10 ml d'acétone et on agite pendant

5 une heure. Tout en agitant, on ajoute progressivement une solution aqueuse saturée de sulfate de sodium. Il y a précipitation d'hydroxyde d'aluminium et d'hydroxyde de lithium et on obtient la solution tétrahydrofurannique par

10 décantation. On élimine le tétrahydrofurane par distillation et on recristallise le résidu résultant dans l'isopropanol, obtenant ainsi 0,9 g de 6-{1-hydroxy-3- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme d'aiguilles incolores fondant à 171-172°C.

Analyse élémentaire

		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
15	pour $C_{23}H_{29}O_2N_2$	Calculé %: 72,79	7,70	11,07
		Trouvé %: 73,01	7,58	11,31

Exemple 57

On ajoute 3,0 g de 6-{1-oxo-4- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile à 100 ml de

20 méthanol, et en agitant on ajoute progressivement 1,2 g de borohydrure de Na à la solution, puis on agite à température ambiante pendant 5 heures. On additionne le mélange réactionnel de 5 ml d'acide chlorhydrique concentré, et on

25 concentre le mélange à sec sous pression réduite. On additionne le produit séché de 50 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 2% et on extrait la couche organique au dichlorométhane. On lave la couche dichloromé-

30 thanique à l'eau, on sèche, et on élimine le dichlorométhane par distillation. On purifie le résidu résultant par chromatographie sur colonne de gel de silice et on

recristallise dans l'isopropanol, obtenant ainsi 2,2 g de 6-{1-hydroxy-4- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme d'aiguilles incolores fondant à 156,5-157°C.

Analyse élémentaire

		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
35	pour $C_{23}H_{28}O_2N_3Cl$	Calculé %: 66,73	6,82	10,15
		Trouvé %: 66,42	6,74	10,06

En opérant comme décrit à l'exemple 57 et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 58 à 70, comme suit:

Exemple 58

- 5 6- $\overline{1}$ -Hydroxy-4-(4-phényl-1-pipérazinyl)butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 167-168°C.

Exemple 59

- 10 6-{1-Hydroxy-2- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 215-216°C.

Exemple 60

- 15 6-{1-Hydroxy-2- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl}butyl-carbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol-chloroforme) fondant à 243-244°C (décomposition).

Exemple 61

6-{1-Hydroxy-2- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}éthyl-carbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol-chloroforme) fondant à 245-246°C (avec décomposition).

20 Exemple 62

6-{1-Hydroxy-2- $\overline{4}$ -(4-nitrophényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents jaunes fondant à 249-251°C.

Exemple 63

- 25 6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 147-148°C.

Exemple 64

- 30 6-{1-Hydroxy-4- $\overline{4}$ -(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 163-164°C.

Exemple 65

- 35 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 145-147°C.

Exemple 66

6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-

propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 173-175°C (avec décomposition).

Exemple 67

5 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl}propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 171-172°C.

Exemple 68

10 Monooxalate de 1-méthyl-6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 155-156°C.

Exemple 69

Monooxalate de 1-benzyl-6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 161-162°C.

15 Exemple 70

6-{1-Hydroxy-4- $\overline{4}$ -(4-aminophényl)-1-pipérazinyl}butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents brunâtres (méthanol) fondant à 243-245°C.

20 5- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 158-160°C.

Exemple 71

(a) On mélange 2,0 g de 6-(1-oxo-2-bromobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 3 g de pipérazine dans 80 ml de dioxanne et on agite à température ambiante pendant 5 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite et on additionne le résidu résultant de 60 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%, et on extrait au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche, puis on élimine le chloroforme par distillation, obtenant ainsi 1,8 g de 6-(1-oxo-2-pipérazinylbutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile brut.

25

30

(b) On disperse 1,8 g de 6-(1-oxo-2-pipérazinylbutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile, 2,0 g de p-bromonitrobenzène, 1,2 g de carbonate de potassium et 0,1 g de cuivre pulvérulent dans 80 ml d'éthyl cellosolve et on agite à 120-150°C, en chauffant pendant 5 heures. On concentre le mélange réac-

35

tionnel sous pression réduite et on obtient un résidu qu'on additionne d'eau et extrait au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche et on élimine le chloroforme par distillation. On sépare le résidu résultant et on le purifie par chromatographie préparative en couche mince et on recristallise dans l'éthanol, obtenant ainsi 0,2 g de 6-{1-oxo-2- $\overline{4}$ -(4-nitrophényl)-1-pipérazinyl $\overline{1}$ -butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de cristaux pulvérulents jaunes fondant à 239-242°C.

10	<u>Analyse élémentaire</u>		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
	pour C ₂₃ H ₂₆ O ₄ N ₄	Calculé %:	65,38	6,20	13,26
		Trouvé %:	65,02	6,51	13,59

En opérant comme décrit à l'exemple 71 et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 72 à 74, comme suit:

Exemple 72

6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-nitrophényl)-1-pipérazinyl $\overline{1}$ -butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaunes (diméthylformamide-eau) fondant à 255-256°C (décomposition).

20 Exemple 73

6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(4-cyanophényl)-1-pipérazinyl $\overline{1}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 206-207°C.

Exemple 74

25 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-acétylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{1}$ -butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaunes (diméthylformamide-eau) fondant à 218-219°C.

6- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-benzyl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{1}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-eau) fondant à 177-178°C.

30 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(1-tétraliny1)-1-pipérazinyl $\overline{1}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-eau) fondant à 187-188°C.

Exemple 75

35 (a) On mélange 2,5 g de 6-(1-oxo-2-pipérazinyl-butyl)-3,4-dihydrocarbostyrile avec 80 ml de méthanol et on ajoute progressivement 1,6 g de borohydrure de sodium en agitant

à température ambiante, en 15 minutes, puis on agite à température ambiante pendant 2 heures. On additionne le mélange réactionnel de 5 ml d'acide chlorhydrique concentré et on concentre le mélange réactionnel à sec sous pression réduite. On dissout le résidu résultant en ajoutant 10 ml d'eau et on amène le pH de la solution à une valeur de 6 à 7 par addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N à température ambiante, et on agite afin de faire précipiter des cristaux. On recueille les cristaux par filtration, on lave à l'eau et on sèche, obtenant ainsi 1,2 g de 6-(1-hydroxy-2-pipérazinylbutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme d'une poudre incolore. (b) On mélange 5,0 g de 6-(1-hydroxy-2-pipérazinylbutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile, 3,5 g de p-bromonitroaniline, 1,8 g de carbonate de potassium et 0,2 g de cuivre pulvérulent dans 60 ml de 3-méthoxybutanol et on chauffe au reflux pendant 5 heures. On filtre le mélange réactionnel et on concentre la liqueur-mère à sec par distillation sous pression réduite. On extrait le résidu résultant à l'aide d'un mélange méthanol-chloroforme et on élimine le solvant par distillation. On purifie et sépare le résidu résultant par chromatographie préparative sur couche mince de gel de silice, obtenant ainsi 0,21 g de 6-{1-hydroxy-2-[4-nitrophényl-1-pipérazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de cristaux pulvérulents jaunes fondant à 249-251°C.

Exemple 76

(a) On mélange 2,8 g de 6-(1-oxo-4-chlorobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 2,0 g d'iodure de sodium dans 50 ml de diméthylformamide et on agite à 50°C pendant 2 heures. Puis on ajoute 5,0 g de diéthanolamine et on agite à 70-80°C pendant 5 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite et on additionne le résidu résultant de 50 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5% et on agite. On extrait la couche organique à l'aide de chloroforme; on lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche, et on élimine le chloroforme par distil-

lation, obtenant ainsi 2,5 g de 6-(1-oxo-4-diéthanolamino-butyl)-3,4-dihydrocarbostyrile brut sous la forme d'une pâte.

- (b) A 2,5 g de 6-(1-oxo-4-diéthanolaminobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile on ajoute 30 ml de chlorure de thionyle et on agite à température ambiante pendant 5 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite et on ajoute 50 ml de benzène au résidu. On répète trois fois le processus de concentration sous pression réduite, obtenant ainsi du 6-{1-oxo-4-[di-(2-chloroéthyl)-amino]butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. On additionne ce composé de 1,5 g d'aniline, 2,2 g de carbonate de potassium et 150 ml d'éthanol et on chauffe le mélange au reflux pendant 24 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite et on extrait le résidu résultant au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche et on élimine le chloroforme par distillation. On obtient ainsi un résidu qu'on sépare et purifie par chromatographie préparative en couche mince, puis on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré et on concentre à sec. On recristallise le résidu dans un mélange éthanol-eau, et on obtient 2,0 g de monochlorhydrate de 6-[1-oxo-4-(4-phényl-1-pipérazinyl)butyl]-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de cristaux pulvérulents jaunes fondant à 195-196°C.
- En opérant comme décrit à l'exemple 76 et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 77 à 104, comme suit:

Exemple 77

- Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-3-[4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl]propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 233-234°C (décomp.).

Exemple 78

- Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-4-[4-(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile monohydraté. Aiguilles incolores (eau) fondant à 266-268°C.

Exemple 79

Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-4-[4-(2-éthoxyphényl)-1-

pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 240-241°C (décomp.).

Exemple 80

Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles
5 jaune pâle (éthanol-eau) fondant à 224-226°C (décomp.).

Exemple 81

6- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-chloro-
10 forme) fondant à 196-197°C.

Exemple 82

6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(2-fluorophényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (diméthylformamide-eau) fondant à 200-201°C.

15 Exemple 83

6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-bromophényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 184-185°C.

Exemple 84

20 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-nitrophényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaunes (diméthylformamide-eau) fondant à 255-256°C (décomposition).

Exemple 85

25 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-éthoxycarbonylphényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 191-192°C.

Exemple 86

30 Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (acide chlorhydrique concentré-éthanol-eau) fondant à 273-274°C (avec décomposition).

Exemple 87

35 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(3,5-dichlorophényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 194-195°C.

Exemple 88

6-{1-Oxo-2- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl/éthyl}-

3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaune clair (dioxanne-eau) fondant à 214-215°C.

Exemple 89

5 6-{1-Oxo-2- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -éthyl}carbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol-chloroforme) fondant à 199-200°C (décomposition).

Exemple 90

10 Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-2- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-carbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 209-210°C (décomposition).

Exemple 91

15 Monooxalate de 6-{1-oxo-2- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 135-136°C.

Exemple 92

6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 158-159°C.

Exemple 93

20 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaune clair (éthanol) fondant à 200-201°C.

Exemple 94

25 Dichlorhydrate de 6-{1-oxo-4- $\overline{4}$ -(3,4,5-triméthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (méthanol-eau) fondant à 261-263°C (avec décomposition).

Exemple 95

30 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(4-cyanophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 206-207°C.

Exemple 96

35 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-acétylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaunes (diméthylformamide-eau) fondant à 218-219°C.

Exemple 97

6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-méthylthiophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -

butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaune clair (éthanol) fondant à 187-188°C.

Exemple 98

5 Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-3- $\sqrt{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\sqrt{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaune clair (dioxanne-eau) fondant à 212,5-213°C.

Exemple 99

10 Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-4- $\sqrt{4}$ -(4-carboxyphényl)-1-pipérazinyl $\sqrt{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (éthanol) fondant à 264-265°C.

Exemple 100

6- 1-Oxo-4- $\sqrt{4}$ -(4-hydroxyphényl)-1-pipérazinyl $\sqrt{7}$ butyl - 3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (éthanol) fondant à 192-194°C.

15 Exemple 101

Monooxalate de 1-méthyl-6- $\sqrt{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 164-165°C.

Exemple 102

20 Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-4- $\sqrt{4}$ -(3,4-méthylène-dioxyphényl)-1-pipérazinyl $\sqrt{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (éthanol-eau) fondant à 246-248°C (avec décomposition).

Exemple 103

25 Monooxalate de 1-allyl-6- $\sqrt{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 169-170°C.

Exemple 104

30 Monoòxalate de 1-benzyl-6- $\sqrt{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 171-172°C.

6- $\sqrt{1}$ -Oxo-3-(4-benzyl-1-pipérazinyl)propyl $\sqrt{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 177-178°C.

35 6-{1-Oxo-3- $\sqrt{4}$ -(1-tétralinyl)-1-pipérazinyl $\sqrt{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-eau) fondant à 187-188°C.

5- $\overline{1}$ -Oxo-2-(4-phényl-1-pipérazinyl)éthyl $\overline{7}$ -3,4-dihydro carbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 195-198°C (décomposition).

5- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-méthanol) fondant à 180-182°C.

5-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile, monochlorhydrate. Cristaux blancs (méthanol) fondant à 223-235°C (décomposition)

10 5-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(2-hydroxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile . Cristaux

Monochlorhydrate de 5-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(4-n-butylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 218-222°C (déc.).

5-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

Monochlorhydrate de 5-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2,3-diméthyl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux blancs (méthanol-eau) fondant à 231-234°C.

Exemple 105"

(a) On dissout 2,5 g de 6-{1-oxo-4- $\overline{di}$ -(2-chloroéthyl)-amino $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile dans 80 ml de méthanol, en agitant et à température ambiante on ajoute progressivement 2,6 g de borohydrure de sodium, en 15 minutes, puis on continue à agiter à température ambiante pendant 2 heures. On additionne le mélange réactionnel de 5 ml d'acide chlorhydrique concentré, et on concentre à sec sous pression réduite. On dissout le résidu résultant dans 10 ml d'eau, on amène le pH de la solution à une valeur de 6 à 7 à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2N et on agite afin de faire précipiter des cristaux. On recueille les cristaux par filtration, on lave à l'eau et sèche, obtenant ainsi 1,4 g de 6-{1-hydroxy-4- $\overline{bis}$ (2-chloroéthyl)-amino $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme d'un produit pulvérulent incolore.

(b) On mélange 2,5 g de 6-{1-hydroxy-4-bis-chloroéthyl-aminobutyl}-3,4-dihydrocarbostyrile, 1,5 g d'aniline et 2,2 g de carbonate de potassium dans 150 ml d'éthanol et on chauffe le mélange au reflux pendant 24 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite et on extrait le résidu résultant au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche et on élimine le chloroforme par distillation. On obtient ainsi un résidu qu'on sépare et purifie par chromatographie préparative en couche mince et on recristallise dans l'isopropanol, obtenant ainsi 0,2 g de 6-1-hydroxy-4-(4-phényl-1-pipérazinyl)butyl-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme d'aiguilles incolores fondant à 167-168°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 105, et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 106 à 116, comme suit:

Exemple 106

6-{1-Hydroxy-4-4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinylbutyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (chloroforme-éther) fondant à 156,5-157°C.

Exemple 107

6-{1-Hydroxy-2-4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinylbutyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 215-216°C.

Exemple 108

6-{1-Hydroxy-2-4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinylbutyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol-chloroforme) fondant à 243-244°C (déc.).

Exemple 109

6-{1-Hydroxy-2-4-(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyléthyl}-carbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol-chloroforme) fondant à 245-246°C (décomposition).

Exemple 110

6-1-Hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 147-148°C.

Exemple 111

6-{1-Hydroxy-4- $\overline{4}$ -(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 163-164°C.

5 Exemple 112

6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(2)méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 145-147°C.

Exemple 113

10 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 173-175°C (décomposition).

Exemple 114

15 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 171-172°C.

Exemple 115

20 Monooxalate de 1-méthyl-6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 155-156°C.

Exemple 116

Monooxalate de 1-benzyl-6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 161-162°C.

25 5- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 158-160°C.

Exemple 117

(a) On disperse 5,0 g de 6-(1-oxo-2-chloroéthyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 6,0 g de morpholine dans 120 ml de dioxanne et on agite à 60-70°C pendant 12 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite. On agite le résidu résultant avec de l'éther, on recueille l'insoluble par filtration et on le lave à l'eau. On dissout l'insoluble dans 80 ml de méthanol et 10 ml d'acide chlorhydrique concentré en chauffant, et on concentre la solution à sec sous pression réduite. On recristallise le

résidu résultant, deux fois, dans un mélange méthanol-
 éther, obtenant ainsi 5,9 g de monochlorhydrate de 6-(1-
 oxo-2-morpholinoéthyl)-3,4-dihydrocarbostyrile sous la
 forme d'un produit pulvérulent incolore fondant à 290°C
 5 (avec décomposition).

(b) On mélange 5,0 g de monochlorhydrate de 6-(1-oxo-2-
 morpholinoéthyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 5,0 g de m-
 chloroaniline dans 30 ml d'acide chlorhydrique concentré
 et on chauffe le mélange à 200-220°C tout en éliminant
 10 l'eau pendant 6 heures. Après refroidissement du mélange
 réactionnel on ajoute 100 ml d'acide chlorhydrique 5N et
 on dissout en chauffant au reflux pendant 2 heures. On
 refroidit le mélange réactionnel, on le verse sur 100 ml
 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 8N et on
 15 extrait la couche organique au chloroforme. On élimine le
 chloroforme par distillation et on obtient ainsi un résidu
 qu'on sépare et purifie par chromatographie préparative
 en couche mince (gel de silice), puis on recristallise
 dans un mélange dioxanne-eau, ce qui fournit 0,16 g de
 20 6-{1-oxo-2- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ éthyl}-3,4-
 dihydrocarbostyrile sous la forme d'aiguilles jaune clair
 fondant à 214-215°C.

Analyse élémentaire

		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
pour $C_{21}H_{22}O_2N_3Cl$	Calculé %:	65,71	5,78	10,95
	Trouvé %:	65,98	5,62	10,78

En opérant comme décrit à l'exemple 117, et en utili-
 sant les substances de départ appropriées, on obtient les
 composés des exemples 118 à 140, comme suit:

Exemple 118

30 Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-
 pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles
 incolores (éthanol-eau) fondant à 233-234°C (décomp.).

Exemple 119

35 Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-4- $\overline{4}$ -(2-chlorophényl)-1-
 pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile monohydraté.
 Aiguilles incolores (eau) fondant à 266-268°C (décomp.).

Exemple 120

Monochlorhydrate de 6- $\overline{1}$ -oxo-4-(4-phényl-1-pipérazinyl)butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents jaunes (éthanol-eau) fondant à 195-196°C (décomp.).

5 Exemple 121

Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaunâtre clair (éthanol-eau) fondant à 224-226°C (déc.).

Exemple 122

10 6- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 196-197°C.

Exemple 123

15 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(2-fluorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (diméthylformamide-eau) fondant à 200-201°C.

Exemple 124

20 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-bromophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 184-185°C.

Exemple 125

6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-nitrophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaunes (diméthylformamide-eau) fondant à 255-256°C (avec décomposition).

25 Exemple 126

Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (acide chlorhydrique concentré-éthanol-eau) fondant à 273-274°C (décomp.).

30 Exemple 127

6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(3,5-dichlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 194-195°C.

Exemple 128

35 Monochlorhydrate de 6- $\overline{1}$ -oxo-4-(4-phényl-1-pipérazinyl)butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents jaunâtres (éthanol-eau) fondant à 195-196°C (décomp.).

Exemple 129

6-{1-Oxo-2- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -éthyl}carbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol-chloroforme) fondant à 199-200°C (décomposition).

5 Exemple 130

Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-2- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-carbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 209-210°C (décomposition).

Exemple 131

10 Monooxalate de 6-{1-oxo-2- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 135-136°C.

Exemple 132

15 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol), fondant à 158-159°C.

Exemple 133

20 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaune clair (éthanol) fondant à 200-201°C.

Exemple 134

6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-acétylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaunes (diméthylformamide-eau) fondant à 218-219°C.

25 Exemple 135

Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-4- $\overline{4}$ -(4-carboxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (éthanol) fondant à 264-265°C.

Exemple 136

30 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-hydroxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (éthanol) fondant à 192-194°C.

Exemple 137

35 Monooxalate de 1-méthyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 164-165°C.

Exemple 138

Monooxalate de 1-hexyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 142-144°C.

5 Exemple 139

Monooxalate de 1-benzyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 171-172°C.

Exemple 140

10 Monooxalate de 1-allyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 169-170°C.

5- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-méthanol) fondant à 180-182°C.

Monochlorhydrate de 5-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux blancs (méthanol-eau) fondant à 223-235°C.

20 5-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(2-hydroxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

Monochlorhydrate de 5-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(4-n-butylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 218-222°C.

25 5-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

Monochlorhydrate de 5-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux blancs (méthanol-eau) fondant à 231-234°C.

30 6- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-benzyl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 177-178°C.

35 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(1-tétralinyl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol) fondant à 187-188°C.

5- $\overline{1}$ -Oxo-2-(4-phényl-1-pipérazinyl)éthyl $\overline{7}$ -3,4-dihydro-

carbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 195-198°C (avec décomposition).

Exemple 141

On disperse 1,5 g de 6-{1-oxo-4- $\overline{4}$ -(4-nitrophényl)-pipérazinyl $\overline{7}$ -butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,3 g de carbone palladié à 5% dans 150 ml d'éthanol et on soumet à une réduction catalytique sous une pression d'hydrogène gazeux de 2 bars pendant 5 heures. On filtre le mélange réactionnel et on concentre la liqueur-mère sous pression réduite. On recristallise le résidu résultant dans le méthanol, obtenant ainsi 0,7 g de 6-{1-hydroxy-4- $\overline{4}$ -(4-aminophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de cristaux pulvérulents bruns fondant à 243-245°C.

15	Analyse élémentaire		C	H	N
	pour $C_{23}H_{30}O_2N_4$	Calculé %:	70,02	7,67	14,20
		Trouvé %:	70,38	7,41	14,02

Exemple 142

On mélange 2,0 g de 6-{1-oxo-4- $\overline{4}$ -(4-éthoxycarbonylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,6 g d'hydroxyde de sodium dans 70 ml de méthanol et on chauffe au reflux pendant 2 heures. On additionne le mélange réactionnel de 5 ml d'acide chlorhydrique concentré et on concentre le mélange à sec sous pression réduite. On recristallise le résidu dans un mélange éthanol-eau, obtenant ainsi 0,6 g de monochlorhydrate de 6-{1-oxo-4- $\overline{4}$ -(4-carboxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme d'aiguilles incolores fondant à 267-268°C (avec décomposition).

30	Analyse élémentaire		C	H	N
	pour $C_{24}H_{27}O_4N_3 \cdot HCl$	Calculé %:	62,95	6,16	9,18
		Trouvé %:	62,58	6,32	9,41

Exemple 143

On dissout 2,8 g de 6-{1-hydroxy-3- $\overline{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1)pipérazinyl $\overline{7}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile dans 100 ml de dioxanne et on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis on chauffe le mélange au reflux

pendant 15 minutes. On concentre le mélange réactionnel à sec sous pression réduite. On obtient ainsi un résidu qu'on additionne de NaOH 10N et on continue à agiter à température ambiante pendant 30 minutes afin de faire précipiter des cristaux. On recueille les cristaux par filtration, on lave à l'éther, puis on recristallise dans un mélange chloroforme-acétone, obtenant ainsi du 6-{3- $\overline{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme d'aiguilles incolores fondant à 174-175°C, avec un rendement de 2,3 g.

Exemple 144

On dissout 2,8 g de 6-{1-hydroxy-4- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,5 g d'acide p-toluènesulfonique dans 100 ml de dichloroéthane, puis on chauffe le mélange au reflux pendant 20 minutes. On concentre le mélange réactionnel à sec sous pression réduite, puis on additionne le résidu résultant de NaOH 10N et d'éther éthylique et on agite à température ambiante pendant 30 minutes. On recueille le précipité cristallin par filtration et on le sépare par chromatographie sur gel de silice. Par recristallisation dans un mélange éthanol-acétone-chloroforme, on obtient 1,9 g de 6-{4- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl) - pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de prismes incolores fondant à 175-176°C.

Exemple 145

On dissout 1,9 g de 6-{1-hydroxy-4- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile dans 50 ml d'acide acétique puis on ajoute 2 ml d'acide chlorhydrique concentré à la solution. On agite la solution à 80°C pendant 30 minutes et on concentre le mélange réactionnel à sec sous pression réduite. On obtient un résidu qu'on additionne de NaOH 10N et d'éther et on agite à température ambiante pendant 30 minutes. On recueille le précipité cristallin par filtration et on le sépare par chromatographie sur gel de silice. Par recristallisation dans un mélange éthanol-chloroforme on obtient 1,6 g de 6-{4- $\overline{4}$ -(3-chloro-

phényl)-1-pipérazinyl-1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de prismes incolores fondant à 175-176°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 145, on obtient les composés des exemples 146 à 171, comme suit:

5 Exemple 146

6- $\{3-\sqrt{3}-(4\text{-Phényl-1-pipérazinyl})-1\text{-propényl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol) fondant à 186-187°C.

Exemple 147

10 6- $\{3-\sqrt{4}-(4\text{-Phényl-1-pipérazinyl})-1\text{-butényl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 187-188°C.

Exemple 148

15 6- $\{3-\sqrt{4}-(2\text{-Chlorophényl})-1\text{-pipérazinyl}\}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) F = 151,5 - 152,5 °C

Exemple 149

20 6- $\{3-\sqrt{4}-(3\text{-Chlorophényl})-1\text{-pipérazinyl}\}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 163-164°C.

Exemple 150

6- $\{3-\sqrt{4}-(4\text{-Chlorophényl})-1\text{-pipérazinyl}\}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 224,5-225,5°C.

25 Exemple 151

6- $\{3-\sqrt{4}-(2\text{-Fluorophényl})-1\text{-pipérazinyl}\}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 188,5-190°C.

Exemple 152

30 6- $\{3-\sqrt{4}-(2\text{-Ethoxyphényl})-1\text{-pipérazinyl}\}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol-chloroforme) fondant à 203-204°C.

Exemple 153

35 6- $\{4-\sqrt{4}-(2\text{-Ethoxyphényl})-1\text{-pipérazinyl}\}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 205-206°C.

Exemple 154

6-{3- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol)
fondant à 167-168°C.

5 Exemple 155

6-{4- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol)
fondant à 171,5-172,5°C.

Exemple 156

10 6-{4- $\overline{4}$ -(4-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 202-203°C.

Exemple 157

15 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-
acétone-chloroforme) fondant à 174-175°C.

Exemple 158

20 6-{4- $\overline{4}$ -(2,3-Diméthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-
butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores
(éthanol-acétone-chloroforme) fondant à 175-176°C.

Exemple 159

6-{4- $\overline{4}$ -(2-Chloro-6-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-
butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
acétone-chloroforme) fondant à 179-180°C.

25 Exemple 160

6-{3- $\overline{4}$ -(4-Ethoxycarbonylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-
propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores
(éthanol-chloroforme) fondant à 190-192°C.

Exemple 161

30 6-{4- $\overline{4}$ -(4-Méthylthiophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 175,5-177°C.

Exemple 162

35 6-{4- $\overline{4}$ -(4-Acétylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 213-215°C.

Exemple 163

6-{3- $\overline{4}$ -(4-Cyanophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 196-198°C.

5 Exemple 164

6-{3- $\overline{4}$ -(2-Hydroxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 192-194°C.

Exemple 165

10 Monooxalate de 1-méthyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaune clair (éthanol) fondant à 178-179°C.

Exemple 166

15 Monooxalate de 1-benzyl-6-{3- $\overline{4}$ -(2-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 176-179°C.

Exemple 167

20 Monooxalate de 1-allyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 167-168°C.

Exemple 168

25 1-(2-Propynyl)-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile, monooxalate. Cristaux pulvérulents incolores (éthanol) fondant à 158-160°C.

Exemple 169

Monochlorhydrate de 6-{3- $\overline{4}$ -(3-carboxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 264-266°C.

30 Exemple 170

Monochlorhydrate de 6-{4- $\overline{4}$ -(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 226-228°C.

Exemple 171

35 6- $\overline{3}$ -Méthyl-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)-1-propényl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 172-173°C.

5- $\sqrt{3}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-1-propényl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol) fondant à 177-180°C.

Exemple 172

5 On dissout 2,8 g de 6-(4-chloro-1-butényl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 2,1 g d'iodure de sodium dans 40 ml de diméthylformamide et on agite à 50°C pendant une heure. On additionne la solution de 2,7 g de 4-(2-chloro-6-méthylphényl)pipérazine et 1,5 g de triéthylamine et on
10 agite pendant encore 5 heures à 50°C. On concentre le mélange réactionnel à sec sous pression réduite. On additionne le résidu résultant de NaOH 10N et d'éther et on agite à température ambiante pendant 30 minutes afin de faire précipiter des cristaux. On sépare les cristaux
15 par chromatographie sur gel de silice et on recristallise dans un mélange éthanol-acétone-chloroforme, obtenant ainsi 2,7 g de 6-{4- $\sqrt{4}$ -(2-chloro-6-méthylphényl)-1-pipérazinyl-1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de prismes incolores fondant à 179-180°C.

20 En opérant comme décrit à l'exemple 172, on obtient les composés des exemples 173 à 195, comme suit:

Exemple 173

6- $\sqrt{3}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-1-propényl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol) fondant
25 à 186-187°C.

Exemple 174

6- $\sqrt{4}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-1-butényl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 187-188°C.

30 Exemple 175

6-{4- $\sqrt{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl-1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores fondant à 175-176°C

Exemple 176

35 6-{3- $\sqrt{4}$ -(2-Chlorophényl)-1-pipérazinyl-1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 151,5-152,5°C.

Exemple 177

6-{3- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 163-164°C.

5 Exemple 178

6-{3- $\overline{4}$ -(4-Chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 224,5-225,5°C.

Exemple 179

10 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Fluorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 188,5-190°C.

Exemple 180

15 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol-
chloroforme) fondant à 203-204°C.

Exemple 181

20 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 205-206°C.

Exemple 182

6-{3- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol)
fondant à 167-168°C.

25 Exemple 183

6-{4- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol)
fondant à 171,5-172,5°C.

Exemple 184

30 6-{4- $\overline{4}$ -(4-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 202-203°C.

Exemple 185

35 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-
acétone-chloroforme) fondant à 174-175°C.

Exemple 186

6-{4- $\overline{4}$ -(2,3-Diméthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-acétone-chloroforme) fondant à 175-176°C.

5 Exemple 187

6-{3- $\overline{4}$ -(4-Ethoxycarbonylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 190-192°C.

Exemple 188

10 6-{4- $\overline{4}$ -(4-Méthylthiophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 175,5-177°C.

Exemple 189

15 6-{4- $\overline{4}$ -(4-Acétylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 213-215°C.

Exemple 190

20 6-{3- $\overline{4}$ -(4-Cyanophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 196-198°C.

Exemple 191

6-{3- $\overline{4}$ -(2-Hydroxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 192-194°C.

25 Exemple 192

Monooxalate de 1-méthyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaune clair (éthanol) fondant à 178-179°C.

Exemple 193

30 Monooxalate de 1-benzyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 176-179°C.

Exemple 194

35 Monooxalate de 1-allyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 167-168°C.

Exemple 195

Monooxalate de 1-(2-propinyl)-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthyl-phényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 158-160°C.

- 5 5- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-1-propényl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (méthanol) fondant à 177-180°C.

Exemple 196

- 10 On met 5,0 g de 6-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(3-tolyl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile en suspension dans 250 ml de méthanol, et on ajoute progressivement 2,5 g de borohydrure de sodium à la solution, tout en refroidissant sur de la glace, et on agite le mélange pendant 30 minutes. On ajoute 10 ml d'acétone au mélange et on concentre le
- 15 mélange réactionnel à sec sous pression réduite. On obtient ainsi un résidu qu'on additionne de NaOH 10N et d'éther et agite à température ambiante pendant 30 minutes. On recueille les cristaux résultants par filtration et on les met en suspension dans 250 ml de dioxanne, puis on ajoute
- 20 10 ml d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe le mélange au reflux pendant 15 minutes, puis on concentre à sec sous pression réduite. On sépare le résidu résultant par chromatographie sur gel de silice et on recristallise dans l'éthanol, obtenant ainsi 2,9 g de 6-{3- $\overline{4}$ -(3-tolyl)-
- 25 1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de prismes incolores fondant à 167-168°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 196, on obtient les composés des exemples 197 à 221, comme suit:

Exemple 197

- 30 6- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-1-propényl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol) fondant à 186-187°C.

Exemple 198

- 35 6- $\overline{4}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-1-butényl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 187-188°C.

Exemple 199

6-{4- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores fondant à 175-176°C.

5 Exemple 200

Monochlorhydrate de 6-{4- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}carbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 233-235°C.

Exemple 201

10 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Chloro-6-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores, fondant à 179-180°C.

Exemple 202

15 6-{4- $\overline{4}$ -(4-Acétylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 213-215°C.

Exemple 203

20 6-{3- $\overline{4}$ -(4-Cyanophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 196-198°C.

Exemple 204

6-{3- $\overline{4}$ -(2-Hydroxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 192-194°C.

25 Exemple 205

Monooxalate de 1-méthyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaune clair (éthanol) fondant à 178-179°C.

Exemple 206

30 Monooxalate de 1-benzyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 176-179°C.

Exemple 207

35 Monooxalate de 1-allyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 167-168°C.

Exemple 208

Monooxalate de 1-(2-propinyl)-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl/propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (éthanol) fondant à 158-160°C.

Exemple 209

6-{4- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl/-1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol) fondant à 171,5-172,5°C.

Exemple 210

6-{4- $\overline{4}$ -(4-Méthylphényl)-1-pipérazinyl/-1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 202-203°C.

Exemple 211

6-{3- $\overline{4}$ -(2-Méthoxyphényl)-1-pipérazinyl/-1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-acétone-chloroforme) fondant à 174-175°C.

Exemple 212

6-{4- $\overline{4}$ -(2,3-Diméthylphényl)-1-pipérazinyl/-1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-acétone-chloroforme) fondant à 175-176°C.

Exemple 213

6-{4- $\overline{4}$ -(2-Chloro-6-méthylphényl)-1-pipérazinyl/-1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-acétone-chloroforme) fondant à 179-180°C.

Exemple 214

6-{3- $\overline{4}$ -(4-Ethoxycarbonylphényl)-1-pipérazinyl/-1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 190-192°C.

Exemple 215

6-{4- $\overline{4}$ -(4-Méthylthiophényl)-1-pipérazinyl/-1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 175,5-177°C.

Exemple 216

6-{3- $\overline{4}$ -(2-Chlorophényl)-1-pipérazinyl/-1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 151,5-152,5°C.

Exemple 217

6-{3- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 163-164°C.

5 Exemple 218

6-{3- $\overline{4}$ -(4-Chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 224,5-225,5°C.

Exemple 219

10 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Fluorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 185,5-190°C.

Exemple 220

15 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol-chloroforme) fondant à 203-204°C.

Exemple 221

20 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 205-206°C.

5- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-1-propényl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (méthanol) fondant à 177-180°C.

Exemple 222

25 On met 1,57 g de 6- $\overline{1}$ -hydroxy-4-(4-phényl-1-pipérazinyl)butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile et 0,2 g de noir de palladium en suspension dans 100 de dioxanne, puis on ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique concentré et on soumet le mélange à une hydrogénation catalytique sous une pression
30 d'hydrogène gazeux de 1,5 à 3 bars à une température de 80-90°C. On élimine le catalyseur par filtration et on sèche le filtrat sous pression réduite. On additionne le résidu résultant de NaOH 10N et d'éther, et on agite le
35 mélange à température ambiante pendant 30 minutes. On recueille les cristaux résultants par filtration, on les sépare par chromatographie sur gel de silice et on les recristallise dans un mélange isopropanol-éther diisopro-

pylique, obtenant ainsi 0,60 g (40%) de 6- $\overline{4}$ -(4-phényl-1-pipérazinyl)butyl-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de prismes incolores fondant à 151-152°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 222, on obtient les composés des exemples 223 à 239, comme suit:

Exemple 223

6-{4- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl}-butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 138,5-139,5°C.

Exemple 224

Monochlorhydrate de 6-{4- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (méthanol) fondant à 234-235°C.

Exemple 225

6- $\overline{4}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 150,5-151,5°C.

Exemple 226

6-{4- $\overline{4}$ -(2-Chlorophényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 128,5-129,5°C.

Exemple 227

6-{4- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 149-150°C.

Exemple 228

6-{3- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 141,5-142,5°C.

Exemple 229

6-{3- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éther diéthylique) fondant à 122-123°C.

Exemple 230

6-{4- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 131,5-132,5°C.

Exemple 231

6-{3- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores fondant à 116-117°C.

5 Exemple 232

6-{4- $\overline{4}$ -(4-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 160-161°C.

Exemple 233

10 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 145-146°C.

Exemple 234

15 Monooxalate de 1-(3-phénylpropyl)-6-{3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (acétone-eau) fondant à 117-118°C.

Exemple 235

20 Monooxalate de 1-isopentyl-6-{3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (acétone-eau) fondant à 150-151°C.

Exemple 236

6-{4- $\overline{4}$ -(2-Hydroxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 167-169°C.

25 Exemple 237

6- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 136,5-137,5°C.

Exemple 238

30 6-{3- $\overline{4}$ -(4-Nitrophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaunâtres (alcool isopropylique) fondant à 189-192°C.

Exemple 239

35 Monochlorhydrate de 6- $\overline{4}$ -(4-phényl-1-pipérazinyl)-butyl $\overline{7}$ carbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 233-235°C.

Monochlorhydrate de 5- $\overline{3}$ -(4-phényl-1-pipérazinyl)-

propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 230-232°C.

Exemple 240

On mélange 2,5 g de 6-(4-chlorobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 1,8 g d'iodure de sodium dans 80 ml d'acétone et on agite à 50°C pendant 2 heures. On ajoute ensuite 80 ml de diméthylformamide, on élimine l'acétone par distillation et on ajoute 2,0 g de 4-(4-tolyl)pipérazine et 2,0 g de triéthylamine, et on agite le mélange réactionnel à 70-80°C pendant 5 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite. On obtient ainsi un résidu auquel on ajoute 50 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%, et on agite. On recueille le précipité résultant par filtration, on lave à l'eau et on sèche. Par recristallisation dans un mélange isopropanol-éther diisopropylique, on obtient 3,1 g de 6-{4-[4-(4-tolyl)-1-pipérazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de prismes incolores fondant à 160-161°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 240, on obtient les composés des exemples 241 à 257, comme suit:

Exemple 241

6-[4-(4-Phényl-1-pipérazinyl)butyl]-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 151-152°C.

Exemple 242

6-{4-[4-(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 138,5-139,5°C.

Exemple 243

Monochlorhydrate de 6-{4-[4-(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl]butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (méthanol) fondant à 234-235°C.

Exemple 244

6-[4-(4-Phényl-1-pipérazinyl)-butyl]-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 150,5-151,5°C.

Exemple 245

6-{4- $\overline{4}$ -(2-Chlorophényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 128,5-129,5°C.

5 Exemple 246

6-{4- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 149-150°C.

Exemple 247

10 6-{3- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 141,5-142,5°C.

Exemple 248

15 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éther diéthylique) fondant à 122-123°C.

Exemple 249

20 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 131,5-132,5°C.

Exemple 250

6-{3- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores fondant à 116-117°C.

25 Exemple 251

6-{3- $\overline{4}$ -(2-Méthoxyphényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 145-146°C.

Exemple 252

30 Monooxalate de 1-(3-phénylpropyl)-6-{3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (acétone-eau) fondant à 117-118°C.

Exemple 253

35 Monooxalate de 1-isopentyl-6-{3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (acétone-eau) fondant à 150-151°C.

Exemple 254

6-{4- $\overline{4}$ -(2-Hydroxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 167-169°C.

5 Exemple 255

6- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (alcool isopropylique-éther diisopropylique) fondant à 136,5-137,5°C.

Exemple 256

10 6-{3- $\overline{4}$ -(4-Nitrophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaunâtres (isopropanol) fondant à 189-192°C.

Exemple 257

15 Monochlorhydrate de 6- $\overline{4}$ -(4-phényl-1-pipérazinyl)-butyl $\overline{7}$ carbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 233-235°C.

Monochlorhydrate de 5- $\overline{3}$ -(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 230-233°C.

20 Exemple 258

On met 1,0 g de 6-{4- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,2 g de noir de palladium en suspension dans 100 ml de dioxanne et on soumet le mélange à une hydrogénation catalytique dans les conditions ambiantes de pression et de température. On élimine le catalyseur par filtration et on sèche le filtrat sous pression réduite. On recristallise le résidu dans un mélange isopropanol-éther diisopropylique, obtenant ainsi 0,7 g de 6-{4- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de prismes incolores fondant à 160-161°C.

Exemple 259

35 On met 2,3 g de 6-{3- $\overline{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,2 g de noir de platine en suspension dans 100 ml de méthanol et on soumet la suspension à une hydrogénation catalytique à température ambiante et sous une pression de 2 à 4 bars.

Après élimination du catalyseur par filtration, on sèche le filtrat sous pression réduite. On recristallise le résidu dans un mélange isopropanol-éther diisopropylique, obtenant ainsi 1,3 g de 6-{3- $\overline{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de prismes incolores fondant à 145-146°C.

Exemple 260

On met 0,37 g de 6-{4- $\overline{4}$ -(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,1 g de carbone palladié à 10% en suspension dans 40 ml d'eau, puis on additionne la suspension de 0,2 ml d'acide chlorhydrique concentré et on soumet le mélange à une hydrogénation catalytique à température ambiante et sous une pression d'hydrogène gazeux de 5 bars.

On élimine le catalyseur par filtration et on additionne le filtrat de NaOH 10N et d'éther, et on agite à température ambiante pendant 30 minutes. On recueille le précipité cristallin par filtration et on recristallise dans l'isopropanol, obtenant ainsi 0,27 g de 6-{4- $\overline{4}$ -(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de prismes incolores fondant à 129-130°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 260, on obtient les composés des exemples 261 à 277, comme suit:

Exemple 261

6- $\overline{4}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 151-152°C.

Exemple 262

6-{4- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 138,5-139,5°C.

Exemple 263

Monochlorhydrate de 6-{3- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (méthanol) fondant à 234-235°C.

Exemple 264

6- $\overline{4}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbo-

styryle. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 150,5-151,5°C.

Exemple 265

5 6-{4- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 149-150°C.

Exemple 266

10 6-{3- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 141,5-142,5°C.

Exemple 267

15 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éther diéthylique) fondant à 122-123°C.

Exemple 268

6-{4- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 131,5-132,5°C.

Exemple 269

20 6-{3- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores
P.F. 116-117°C.

Exemple 270

25 6-{4- $\overline{4}$ -(4-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 160-161°C.

Exemple 271

30 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 145-146°C.

Exemple 272

Monooxalate de 1-(3-phénylpropyl)-6-{3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (acétone-eau) fondant à 117-118°C.

Exemple 273

35 Monooxalate de 1-isopentyl-6-{3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes

incolores (acétone-eau) fondant à 150-151°C.

Exemple 274

5 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Hydroxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 167-169°C.

Exemple 275

6- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 136,5-137,5°C.

10 Exemple 276

6-{3- $\overline{4}$ -(4-Nitrophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaunes (isopropanol) fondant à 189-192°C.

Exemple 277

15 Monochlorhydrate de 6- $\overline{4}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-butyl $\overline{7}$ carbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 233-235°C.

Monochlorhydrate de 5- $\overline{3}$ -(4-phényl-1-pipérazinyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores
20 (éthanol-eau) fondant à 230-233°C.

Exemple 278

On met 2,0 g de monochlorhydrate de 6{-1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,4 g de noir de palladium en suspension dans 100 ml
25 d'eau et on soumet la suspension à une hydrogénation catalytique à 80°C et sous une pression d'hydrogène gazeux de 3 bars.

On additionne ensuite le mélange réactionnel de 5 ml d'acide chlorhydrique concentré et on poursuit l'hydrogéné-
30 nation catalytique. On élimine le catalyseur par filtration. On neutralise le filtrat résultant par addition d'une solution aqueuse de NaOH 10N, puis on extrait au chloroforme. On élimine le chloroforme par distillation et on purifie le résidu résultant par chromatographie sur
35 colonne. par recristallisation dans l'éther, on obtient 0,8 g de 6-3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de prismes incolores

fondant à 122-123°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 278, on obtient les composés des exemples 279 à 294, comme suit:

Exemple 279

- 5 6- $\overline{4}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)butyl-3,4-dihydro-carbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 151-152°C.

Exemple 280

- 10 6-{4- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 138,5-139,5°C.

Exemple 281

- 15 Monochlorhydrate de 6-{4- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (méthanol) fondant à 234-235°C.

Exemple 282

- 20 6- $\overline{4}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 150,5-151,5°C.

Exemple 283

- 20 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Chlorophényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 128,5-129,5°C.

Exemple 284

- 25 6-{4- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 149-150°C.

Exemple 285

- 30 6-{3- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 141,5-142,5°C.

Exemple 286

- 35 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl/butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 131,5-132,5°C.

Exemple 287

- 6-{3- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-

dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores. P.F. 116-117°C.

Exemple 288

- 5 6-{4- $\overline{4}$ -(4-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 160-161°C.

Exemple 289

- 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 145-146°C.

10 Exemple 290

Monooxalate de 1-(3-phénylpropyl-6-{3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (acétone-eau) fondant à 117-118°C.

Exemple 291

- 15 Monooxalate de 1-isopentyl-6-{3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores. P.f. 150-151°C.

Exemple 292

- 20 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Hydroxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 167-169°C.

Exemple 293

- 25 6- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 136,5-137,5°C.

Exemple 294

- 6-{3- $\overline{4}$ -(4-Nitrophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaunâtres (isopropanol) fondant à 189-192°C.

- 30 Monochlorhydrate de 5- $\overline{3}$ -(4-phényl-1-pipérazinyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 230-233°C.

Exemple 295

- 35 On enferme 3,88 g de 6-(4-morpholinobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 10 ml d'aniline dans un tube scellé et on chauffe à 170-200°C pendant 5 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite en éliminant

l'aniline, obtenant ainsi un résidu qu'on sépare et purifie par chromatographie sur gel de silice. Par recristallisation dans un mélange isopropanol-éther diisopropylique, on obtient 0,36 g de 6-[4-(4-phényl-1-pipérazinyl-butyl)-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de prismes incolores ayant un point de fusion de 151-152°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 295, on obtient les composés des exemples 296 à 342, comme suit:

Exemple 296

10 6-{3-[4-(2-Méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores fondant à 174-175°C.

Exemple 297

15 6-{4-[4-(2,3-Diméthylphényl)-1-pipérazinyl]-1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores. P.f. = 175-176°C.

Exemple 298

20 6-[3-(4-Phényl-1-pipérazinyl)-1-propényl]-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol) fondant à 186-187°C.

Exemple 299

6-[4-(4-Phényl-1-pipérazinyl)-1-butényl]-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 187-188°C.

25 Exemple 300

6-{3-[4-(2-Chlorophényl)-1-pipérazinyl]-1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 151,5-152,5°C.

Exemple 301

30 6-{3-[4-(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl]-1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 163-164°C.

Exemple 302

35 6-{3-[4-(4-Chlorophényl)-1-pipérazinyl]-1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 224,5-225,5°C.

Exemple 303

6- $\{3-\overline{4}-(2\text{-Fluorophényl})-1\text{-pipérazinyl}\overline{7}-1\text{-propényl}\}$ -
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 188,5-190°C.

5 Exemple 304

6- $\{3-\overline{4}-(2\text{-Ethoxyphényl})-1\text{-pipérazinyl}\overline{7}-1\text{-propényl}\}$ -
3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol-
chloroforme) fondant à 203-204°C.

Exemple 305

10 6- $\{4-\overline{4}-(2\text{-Ethoxyphényl})-1\text{-pipérazinyl}\overline{7}-1\text{-butényl}\}$ -
3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 205-206°C.

Exemple 306

15 6- $\{3-\overline{4}-(3\text{-Méthylphényl})-1\text{-pipérazinyl}\overline{7}-1\text{-propényl}\}$ -
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol) fondant
à 167-168°C.

Exemple 307

20 Monochlorhydrate de 6- $\overline{4}-(4\text{-Phényl}-1\text{-pipérazinyl})$ -
butylcarbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fon-
dant à 233-235°C.

Exemple 308

6- $\{4-\overline{4}-(3\text{-Méthylphényl})-1\text{-pipérazinyl}\overline{7}-1\text{-butényl}\}$ -
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol)
fondant à 171,5-172,5°C.

25 Exemple 309

6- $\{4-\overline{4}-(4\text{-Méthylphényl})-1\text{-pipérazinyl}\overline{7}-1\text{-butényl}\}$ -
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 202-203°C.

Exemple 310

30 6- $\{3-\overline{4}-(2\text{-Méthoxyphényl})-1\text{-pipérazinyl}\overline{7}-1\text{-propényl}\}$ -
3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-
acétone-chloroforme) fondant à 174-175°C.

Exemple 311

35 6- $\{4-\overline{4}-(2,3\text{-Diméthylphényl})-1\text{-pipérazinyl}\overline{7}-1\text{-butényl}\}$ -
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
acétone-chloroforme) fondant à 175-176°C.

Exemple 312

6-{4- $\overline{4}$ -(2-Chloro-6-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-acétone-chloroforme) fondant à 179-180°C.

5 Exemple 313

6-{3- $\overline{4}$ -(4-Ethoxycarbonylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 190-192°C.

Exemple 314

10 6-{4- $\overline{4}$ -(4-Méthylthiophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 175,5-177°C.

Exemple 315

15 6-{4- $\overline{4}$ -(4-Acétylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 213-215°C.

Exemple 316

20 6-{3- $\overline{4}$ -(4-Cyanophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 196-198°C.

Exemple 317

6-{3- $\overline{4}$ -(2-Hydroxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 192-194°C.

25 Exemple 318

Monooxalate de 1-méthyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaune clair (éthanol) fondant à 178-179°C.

Exemple 319

30 Monooxalate de 1-benzyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 176-179°C.

Exemple 320

35 Monooxalate de 1-allyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 167-168°C.

Exemple 321

Monooxalate de 1-(2-propynyl)-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (éthanol) fondant à 158-160°C.

Exemple 322

Monochlorhydrate de 6-{3- $\overline{4}$ -(3-carboxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 264-266°C.

Exemple 323

Monochlorhydrate de 6-{4- $\overline{4}$ -(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 226-228°C.

Exemple 324

6- $\overline{3}$ -Méthyl-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)-1-propényl $\overline{7}$ - 3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 172-173°C.

Exemple 325

6-{4- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 138,5-139,5°C.

Exemple 326

Monochlorhydrate de 6-{4- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (méthanol) fondant à 234-235°C.

Exemple 327

6- $\overline{4}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 150,5-151,5°C.

Exemple 328

6-{4- $\overline{4}$ -(2-Chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 128,5-129,5°C.

Exemple 329

6-{4- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 149-150°C.

Exemple 330

6- $\{3-\sqrt{4}-(3\text{-Chlorophényl})-1\text{-pipérazinyl}/\text{propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 141,5-142,5°C.

5 Exemple 331

6- $\{3-\sqrt{4}-(2\text{-Ethoxyphényl})-1\text{-pipérazinyl}/\text{propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éther diéthylique) fondant à 122-123°C.

Exemple 332

10 6- $\{4-\sqrt{4}-(2\text{-Ethoxyphényl})-1\text{-pipérazinyl}/\text{butyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 131,5-132,5°C.

Exemple 333

15 6- $\{3-\sqrt{4}-(3\text{-Méthylphényl})-1\text{-pipérazinyl}/\text{propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores fondant à 116-117°C.

Exemple 334

20 6- $\{4-\sqrt{4}-(4\text{-Méthylphényl})-1\text{-pipérazinyl}/\text{butyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 160-161°C.

Exemple 335

6- $\{3-\sqrt{4}-(2\text{-Méthoxyphényl})-1\text{-pipérazinyl}/\text{propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 145-146°C.

25 Exemple 336

Monooxalate de 2-(3-phénylpropyl)-6- $\{3-\sqrt{4}-(2\text{-éthoxyphényl})-1\text{-pipérazinyl}/\text{propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (acétone-eau) fondant à 117-118°C.

Exemple 337

30 Monooxalate de 1-isopentyl-6- $\{3-\sqrt{4}-(2\text{-éthoxyphényl})-1\text{-pipérazinyl}/\text{propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (acétone-eau) fondant à 150-151°C.

Exemple 338

35 6- $\{4-\sqrt{4}-(2\text{-Hydroxyphényl})-1\text{-pipérazinyl}/\text{butyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 167-169°C.

Exemple 339

6- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 136,5-137,5°C.

5 Exemple 340

6-{3- $\overline{4}$ -(4-Nitrophényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaunâtres (isopropanol) fondant à 189-192°C.

Exemple 341

10 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl-1-butényl}-carbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 225-228°C.

Exemple 342

15 6- $\overline{4}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-1-butényl-carbostyrile, monochlorhydrate. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 233-235°C.

5- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-1-propényl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (méthanol) fondant à 177-180°C.

20 Monochlorhydrate de 5- $\overline{3}$ -(4-phényl-1-pipérazinyl)-propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 230-233°C.

Exemple 343

25 On mélange 2,87 g de 6-(3-pipérazinylpropyl)-3,4-dihydrocarbostyrile, 2,0 g de p-nitroaniline, 0,8 g de carbonate de potassium et 0,2 g de cuivre pulvérulent dans 80 ml de 3-méthoxybutanol et on chauffe au reflux pendant 5 heures. Puis on ajoute 3 g de carbone activé et on filtre sur Celite, après quoi on concentre la liqueur-mère

30 sous pression réduite. On obtient ainsi un résidu qu'on purifie par chromatographie sur gel de silice et recristallise dans l'isopropanol, obtenant ainsi 0,55 g de 6{3- $\overline{4}$ -(4-nitrophényl)-1-pipérazinyl/propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme d'aiguilles jaunâtres fondant à 189-

35 192°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 343, on obtient les composés des exemples 344 à 389, comme suit:

Exemple 344

6- $\overline{4}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)butyl-3,4-dihydro-carbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 151-152°C.

5 Exemple 345

6-{4- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 138,5-139,5°C.

Exemple 346

10 Monochlorhydrate de 6-{4- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (méthanol) fondant à 234-235°C.

Exemple 347

15 6- $\overline{4}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 150,5-151,5°C.

Exemple 348

20 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Chlorophényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 128,5-129,5°C.

Exemple 349

6-{4- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 149-150°C.

25 Exemple 350

6-{3- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 141,5-142,5°C.

Exemple 351

30 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éther diéthylique) fondant à 122-123°C.

Exemple 352

35 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 131,5-132,5°C.

Exemple 353

6-{3- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl} -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores fondant à 116-117°C.

5 Exemple 354

6-{4- $\overline{4}$ -(4-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl} -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 160-161°C.

Exemple 355

10 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl} -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 145-146°C.

Exemple 356

15 Monooxalate de 1-(3-phénylpropyl)-6-{3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl} -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (acétone-eau) fondant à 117-118°C.

Exemple 357

20 Monooxalate de 1-isopentyl-6-{3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl} -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (acétone-eau) fondant à 150-151°C.

Exemple 358

6-{4- $\overline{4}$ -(2-Hydroxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl} -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 167-169°C.

25 Exemple 359

6- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 136,5-137,5°C.

Exemple 360

30 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 225-228°C.

Exemple 361

35 Monochlorhydrate de 6- $\overline{4}$ -(4-phényl-1-pipérazinyl)-1-butényl $\overline{7}$ carbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 233-235°C.

Exemple 362

6-{3- $\overline{4}$ -(2-Méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores fondant à
174-175°C.

5 Exemple 363

6-{4- $\overline{4}$ -(2,3-Diméthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-
butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores
fondant à 175-176°C.

Exemple 364

10 6- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-1-propényl $\overline{7}$ -3,4-
dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol)
fondant à 186-187°C.

Exemple 365

15 6- $\overline{4}$ -(4-Phényl-1-pipérazinyl)-1-butényl $\overline{7}$ -3,4-
dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme)
fondant à 187-188°C.

Exemple 366

20 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl} -
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 151,5-152,5°C.

Exemple 367

6-{3- $\overline{4}$ -(3-Chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl} -
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 163-164°C.

25 Exemple 368

6-{3- $\overline{4}$ -(4-Chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl} -
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 224,5-225,5°C.

Exemple 369

30 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Fluorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl} -
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 188,5-190°C.

Exemmmle 370

35 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl} -
3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol-
chloroforme- fondant à 203-204°C.

Exemple 371

6-{4- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl} -
3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-
chloroforme)

5 Exemple 372

6-{3- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl} -
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol)
fondant à 167-168°C.

Exemple 373

10 6-{4- $\overline{4}$ -(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl} -
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol)
fondant à 171,5-172,5°C.

Exemple 374

15 6-{4- $\overline{4}$ -(4-Méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl} -
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 202-203°C.

Exemple 375

20 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-
3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-
acétone-chloroforme) fondant à 174-175°C.

Exemple 376

6-{4- $\overline{4}$ -(2,3-Diméthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-
butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolore
(éthanol-acétone-chloroforme) fondant à 175-176°C.

25 Exemple 377

6-{4- $\overline{4}$ -(2-Chloro-6-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-
butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
acétone-chloroforme) fondant à 179-180°C.

Exemple 378

30 6-{3- $\overline{4}$ -(4-Ethoxycarbonylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-
propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores
(éthanol-chloroforme) fondant à 190-192°C.

Exemple 379

35 6-{4- $\overline{4}$ -(4-Méthylthiophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-
butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores
(éthanol-chloroforme- fondant à 175,5-177°C.

Exemple 380

6-{4- $\overline{4}$ -(4-Acétylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl} -
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloro-
forme) fondant à 213-215°C

5 Exemple 381

6-{3- $\overline{4}$ -(4-Cyanophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl} -
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloro-
forme) fondant à 196-198°C.

Exemple 382

10 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Hydroxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl} -
3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-
chloroforme) fondant à 192-194°C.

Exemple 383

15 Monooxalate de 1-méthyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-
pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles
jaunâtres (éthanol) fondant à 178-179°C.

Exemple 384

20 Monooxalate de 1-benzyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-
pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles
incolores (éthanol) fondant à 176-179°C.

Exemple 385

Monooxalate de 1-allyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-
pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl} 3,4-dihydrocarbostyrile.

Exemple 386

25 Monooxalate de 1-(2-propényl)-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-
1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile.
Cristaux pulvérulents incolores (éthanol) fondant à 158-
160°C.

Exemple 387

30 Monochlorhydrate de 6-{3- $\overline{4}$ -(3-carboxyphényl)-1-
pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles
incolores (éthanol-eau) fondant à 264-266°C.

Exemple 388

35 Monochlorhydrate de 6-{4- $\overline{4}$ -(3,4-méthylènedioxyphényl)-
1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

Exemple 389

6- $\overline{3}$ -Méthyl-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)-1-propényl -

3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 172-173°C.

Exemple 390

On mélange 1,8 g de 6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -2-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,25 g d'hydrure de sodium (à 50% dans l'huile minérale) avec 60 ml de diméthylformamide et on agite à température ambiante pendant 2 heures, puis on additionne le mélange réactionnel de 0,7 g de chlorure de benzyle et on agite à température ambiante pendant 8 heures. On verse le mélange réactionnel sur 150 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on extrait au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche et on élimine le chloroforme par distillation. On purifie le résidu résultant par chromatographie sur colonne de gel de silice, ce qui fournit une substance huileuse qu'on dissout dans 20 ml d'acétone et, en agitant, on amène le pH de la solution à une valeur de 3 à 4 par addition d'une solution acétonique d'acide oxalique à 5%. On obtient ainsi un précipité qu'on recueille par filtration, lave à l'acétone et recristallise dans l'éthanol, ce qui donne 2,2 g de monooxalate de 6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -2-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme d'aiguilles incolores fondant à 176-178°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 390, on obtient les composés des exemples 391 à 393, comme suit:

Exemple 391

Monooxalate de 1-méthyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -2-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles rose clair (éthanol) fondant à 178-179°C.

Exemple 392

Monooxalate de 1-allyl-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -2-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 167-168°C.

Exemple 393

Monooxalate de 1-(2-propynyl)-6-{3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -2-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cris-

taux pulvérulents incolores (éthanol) fondant à 158-160°C.

Exemple 394

On met 0,94 g de 6-{3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl}-propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,12 g d'hydrure de sodium (à 50% dans l'huile minérale) en suspension dans 40 ml de diméthylformamide et on agite à température ambiante pendant 2 heures. On additionne le mélange réactionnel de 0,37 g de bromure d'isoamyle et on agite à température ambiante pendant 12 heures. On verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on extrait au chloroforme. On sèche l'extrait chloroformique sous pression réduite, obtenant ainsi un résidu qu'on sépare et purifie par chromatographie sur gel de silice. On convertit le produit purifié en oxalate, et on recristallise dans un mélange acétone-eau, et on obtient 0,51 g de monooxalate de 6-{3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl}-propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de paillettes incolores fondant à 150-151°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 394, on obtient le composé de l'exemple 395, comme suit:

Exemple 395

Monooxalate de 1-(3-phénylpropyl)-6-{3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl}-propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (acétone-eau) fondant à 117-118°C.

Exemple 396

On disperse 2,45 g de 6-(4-chloro-1-butényl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 1,6 g d'iodure de sodium dans 60 ml d'acétone et on chauffe au reflux pendant 2 heures. On additionne le mélange réactionnel de 80 ml de diméthylformamide et on élimine l'acétone sous pression réduite. On ajoute ensuite 2,2 g de 4-(2-éthoxyphényl)pipérazine et 2 ml de triéthylamine et on agite à 70-80°C pendant 6 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite, on additionne le résidu résultant de 80 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%, on agite, puis on extrait au chloroforme, on lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche, et on élimine le chloroforme par dis-

tillation. On obtient ainsi un résidu qu'on recristallise dans du méthanol, ce qui fournit 3,1 g de 6-{4- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}carbostyrile sous la forme d'aiguilles incolores fondant à 225-228°C.

- 5 En opérant comme décrit à l'exemple 396, on obtient le composé de l'exemple 397, comme suit:

Exemple 397

- 10 Monochlorhydrate de 6- $\overline{4}$ -(4-phényl-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl)carbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 233-235°C.

Exemple 398

- 15 On disperse 1,5 g de 6- $\overline{4}$ -(4-phényl-1-pipérazinyl)-1-buténylcarbostyrile et 0,3 g de carbone palladié à 10% dans 120 ml d'éthanol et on soumet à une réduction catalytique pendant 6 heures. On filtre le mélange réactionnel et on concentre la liqueur-mère sous pression réduite; on recristallise le résidu résultant dans l'éthanol, obtenant ainsi 0,8 g de 6- $\overline{4}$ -(4-phényl-1-pipérazinyl)butylcarbostyrile sous la forme d'aiguilles incolores fondant à 159-162°C.

Exemple 399

- 25 On mélange 2,0 g de 6-{4- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}3,4-dihydrocarbostyrile et 3,5 g de DDQ dans 20 ml de benzène et on chauffe le mélange au reflux pendant 5 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite, et on extrait le résidu résultant au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'aide d'une solution aqueuse de NaHCO₃ à 5%, trois fois, puis deux fois à l'eau, et on sèche. On élimine le chloroforme par distillation, et on purifie le résidu résultant par chromatographie sur gel de silice, puis on recristallise dans le méthanol, obtenant ainsi 0,12 g de 6- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}carbostyrile sous la forme d'aiguilles incolores fondant à 225-228°C.

35 Exemple 400

On mélange 2,4 g de 6-(1-oxo-3-chloropropyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 1,6 g d'iodure de sodium dans 60 ml

d'isopropanol et on agite à 40-50°C pendant 2 heures. On ajoute ensuite 2,2 g de 4-benzylpipéridine et 3,0 g de DBU au mélange réactionnel et on chauffe au reflux pendant 6 heures. On verse le mélange réactionnel sur 100 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5% et on agite à température ambiante pendant une heure. On recueille les substances insolubles par filtration, on lave à l'eau et sèche, puis on recristallise dans l'éthanol, obtenant ainsi 1,8 g de 6-[1-oxo-3-(4-benzyl-1-pipéridyl)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de paillettes jaune clair fondant à 170-171°C.

Exemple 401

On mélange 2,4 g de 6-(1-oxo-4-chlorobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 3,6 g de 4-phényl-4-hydroxypipéridine dans 80 ml de xylène et on chauffe au reflux pendant 24 heures. On concentre le mélange réactionnel à sec sous pression réduite, et on dissout le résidu résultant dans 100 ml de chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'aide d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%, deux fois, puis deux fois à l'eau, après quoi on sèche sur sulfate de sodium anhydre et on élimine le chloroforme par distillation. On additionne le résidu résultant d'un mélange éther-hexane, on recueille les substances insolubles par filtration, on recristallise dans un mélange éthanol-chloroforme, obtenant ainsi 1,7 g de 6-[1-oxo-4-(4-phényl-4-hydroxy-1-pipéridyl)butyl]-3,4-dihydrocarbostyrile, sous la forme de paillettes incolores fondant à 196-197°C.

Exemple 402

On mélange 2,6 g de 6-(1-oxo-4-chlorobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile, 1,2 g de pyridine et 2,7 g de 4-phényl-4-acétyl-pipéridine dans 30 ml de diméthylformamide et on agite à 70-80°C pendant 7 heures. On verse le mélange réactionnel sur 100 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5% et on extrait au chloroforme, puis on lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche et on élimine le chloroforme par distillation. On recristallise le

résidu résultant dans l'éthanol, obtenant ainsi 2,1 g de 6-[1-oxo-4-(4-phényl-4-acétyl-1-pipéridyl)butyl]-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de paillettes jaune clair fondant à 166-167°C.

5 Exemple 403

On disperse 5,0 g de 6-(1-oxo-4-chloropropyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 7,5 g d'iodure de sodium dans 120 ml de diméthylformamide anhydre et on agite le mélange à 50-60°C pendant 2 heures. On ajoute ensuite 8,1 g de 4-phényl-1,2,5,6-tétrahydropyridine au mélange réactionnel et on agite à 50-60°C pendant 6 heures, après quoi on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 24 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite. On additionne le résidu résultant de 80 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%, on extrait au chloroforme, après quoi on lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche et on élimine le chloroforme par distillation. Par recristallisation dans l'éthanol on obtient 6,0 g de 6-[1-oxo-3-(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl)propyl]-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de paillettes jaune clair fondant à 167-168°C.

20 Exemple 404

On mélange 5,0 g de 6-(1-oxo-4-chlorobutyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 3,5 g d'iodure de sodium dans 100 ml d'acétone, et on agite le mélange à 40-50°C pendant 5 heures. On additionne le mélange réactionnel de 80 ml de diméthylformamide et on élimine l'acétone par distillation sous pression réduite. On additionne le mélange réactionnel de 5,0 g de 4-phénylpipéridine et 5 g de triéthylamine et on agite à 70-80°C pendant 6 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite et on additionne le résidu de 50 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5%. On obtient ainsi des cristaux bruts qu'on recueille par filtration, lave à l'eau et sèche, puis disperse dans 80 ml de chloroforme, et on agite à température ambiante pendant 1,0 heure. On élimine les substances insolubles présentes dans la solution chloroformique et on

élimine le chloroforme par distillation. On recristallise le résidu résultant dans l'éthanol, obtenant ainsi 5,6 g de 6- $\overline{1}$ -oxo-4-(4-phényl-1-pipéridyl)butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de paillettes jaune clair fondant à 167-168°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 404 et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 405 à 427, comme suit:

Exemple 405

10 6- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 183-184°C.

Exemple 406

15 6- $\overline{1}$ -Oxo-4-(4-benzyl-1-pipéridyl)butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol) fondant à 120-121°C.

Exemple 407

20 6- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-benzyl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol) fondant à 170-171°C.

Exemple 408

6- $\overline{1}$ -Oxo-4-(4-phényl-4-hydroxy-1-pipéridyl)butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-chloroforme) fondant à 196-197°C.

25 Exemple 409

6- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-phényl-4-hydroxy-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-acétate d'éthyle) fondant à 205-206°C.

Exemple 410

30 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl)-4-hydroxy-1-pipéridyl $\overline{7}$ -butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol-chloroforme) fondant à 210-211°C.

Exemple 411

35 6- $\overline{1}$ -Oxo-4-(4-phényl-4-acétyl-1-pipéridyl)butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol) fondant à 166-167°C.

Exemple 412

6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(2-benzimidazolinon-1-yl)-1-pipéridyl $\overline{7}$ -butyl} 3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (méthanol) fondant à 247-248°C.

5 Exemple 413

Monochlorhydrate de 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(2-benzimidazolinon-2-yl)-1-pipéridyl $\overline{7}$ propyl} 3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (méthanol-chloroforme) F. = 242-243°C.

Exemple 414

10 Monochlorhydrate de 6- $\overline{1}$ -oxo-4-(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl)butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol) fondant à 170-171°C.

Exemple 415

15 6- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol) fondant à 167-168°C.

Exemple 416

20 Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-4- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl $\overline{7}$ butyl} 3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 188-189°C.

Exemple 417

25 Monochlorhydrate de 1-isopentyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux incolores de type mica (éthanol-eau) fondant à 205-206°C (avec décomposition).

Exemple 418

Monochlorhydrate de 1-allyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 198-199°C (décomp.).

30 Exemple 419

Monochlorhydrate de 1-(2-propynyl)-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 203-204°C (déc.).

Exemple 420

35 Monochlorhydrate de 1-(3-phénylpropyl)-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (isopropanol) F. = 164-165°C.

Exemple 421

Monochlorhydrate de 1-méthyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol-eau). F.= 213-214°C (décomp.).

5 Exemple 422

6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile 1/4 hydraté. Paillettes jaune clair (éthanol) fondant à 170-171°C.

Exemple 423

10 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl-4-hydroxy-1-pipéridyl $\overline{7}$ -butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol-chloroforme) fondant à 210-211°C.

Exemple 424

15 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(3,5-diméthylphényl)-1-pipéridyl $\overline{7}$ -butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents jaune clair (éthanol) fondant à 171-172°C.

6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux jaune clair, de type mica (méthanol-eau) fondant à 189-190°C.

20 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(4-fluorophényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol-eau) fondant à 181-182°C.

25 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol-eau) fondant à 152-153°C.

6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(3,5-diméthoxyphényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

Cristaux.

30 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(3-méthoxyphényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaune clair (éthanol-eau) fondant à 155-156°C.

7- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol). F.= 171-173°C.

35 Monochlorhydrate de 7-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1-pipéridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux blancs (éthanol-eau) fondant à 212-216°C (avec décomposition).

7-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(4-fluorophényl)-1-pipéridyl $\overline{7}$ propyl}-

3,4-dihydrocarbostyrile.

Cristaux

Monochlorhydrate de 7-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2,4-diméthyl-phényl)-1-pipéridyl}propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

5 Cristaux blancs (méthanol-eau) fondant à 226-229°C.

Exemple 425

Monochlorhydrate de 6- $\overline{1}$ -oxo-2-(4-phényl-1-pipéridyl)-butyl}carbostyrile. Paillettes incolores (méthanol) fondant à 189-190°C.

10 Exemple 426

Monochlorhydrate de 6- $\overline{1}$ -oxo-2-(4-benzyl-2-pipéridyl)-butyl}carbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (éthanol-eau) fondant à 178-179°C.

Exemple 427

15 Monochlorhydrate de 6- $\overline{1}$ -oxo-2-(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl)butyl}carbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol-eau) fondant à 190-191°C.

Exemple 428

On mélange 1,8 g de 6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)-propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,24 g d'hydrure de sodium (à 50% dans l'huile minérale) dans 50 ml de diméthylformamide et on agite le mélange à température ambiante pendant 3 heures. Puis on ajoute 0,8 g d'iodure de méthyle et on agite à température ambiante pendant 3 heures. On
20 verse le mélange réactionnel sur 150 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on extrait au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche et on élimine le chloroforme par distillation. On obtient ainsi un résidu qu'on isole et purifie par chroma-
25 tographie préparative en couche mince, on convertit le produit cherché en chlorhydrate, puis on recristallise dans un mélange éthanol-eau, obtenant ainsi 1,5 g de monochlorhydrate de 1-méthyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)-propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de paillet-
30 tes jaune clair fondant à 213-214°C (décomposition).

35 En opérant comme décrit à l'exemple 428, et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les

composés des exemples 429 à 432, comme suit:

Exemple 429

Monochlorhydrate de 1-isopentyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux incolores de type mica (éthanol-eau). F.= 205-206°C (décomp).

Exemple 430

Monochlorhydrate de 1-allyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes cinolores (éthanol-eau). F.= 198-199°C (décomposition).

10 Exemple 431

Monochlorhydrate de 1-(2-propynyl)-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau). F.=203-104°C (déc.).

Exemple 432

15 Monochlorhydrate de 1-(3-(phénylpropyl)-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (isopropanol) fondant à 164-165°C.

Exemple 433

20 On mélange 2,6 g de 6-(1-hydroxy-3-chloropropyl)-3,4-dihydrocarbostyrile et 1,8 g d'iodure de sodium avec 60 ml de diméthylformamide et on agite le mélange à température ambiante pendant 7 heures. Puis on ajoute au mélange 2,0 g de triéthylamine et 2,5 g de 4-phénylpipéridine et on
25 agite à température ambiante pendant 24 heures. On verse le mélange réactionnel sur 200 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 1% et on extrait au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche et on élimine le chloroforme par distillation. On obtient
30 ainsi un résidu qu'on recristallise dans l'éthanol, ce qui fournit 2,5 g de 6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-(4-phényl-1-pipéridyl)-propyl-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de paillettes incolores fondant à 155,5-156,6°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 433 et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les
35 composés des exemples 434 à 437, comme suit:

Exemple 434

6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-benzyl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (méthanol) fondant à 168-169°C.

5 Exemple 435

6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-4-hydroxy-1-pipéridyl)-propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant) 102-103°C.

Exemple 436

10 6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 144-145°C.

Exemple 437

15 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 169-170°C.

6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 169-170°C.

20 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 142-143°C.

25 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux incolores de type mica (éthanol) fondant à 159-160°C.

7- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol) fondant à 146-149°C.

Exemple 438

30 On disperse 1,9 g de 6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,5 g de noir de palladium dans 80 ml d'eau et on agite la dispersion sous une pression d'hydrogène gazeux de 2 bars à température ambiante pendant 5 heures. On filtre le mélange réactionnel afin
35 d'éliminer le noir de palladium et on concentre la liqueur-mère sous pression réduite, après quoi on cristallise le résidu ainsi obtenu en ajoutant une petite quantité d'étha-

nol. On recueille les cristaux bruts résultants par filtration, et on recristallise dans l'éthanol, obtenant ainsi 1,4 g de 6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-(4-phényl-1-pipéridyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de paillettes incolores fondant à 155,5-156°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 438, et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 439 à 441, comme suit:

Exemple 439

10 6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-4-hydroxy-1-pipéridyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 102-103°C.

Exemple 440

15 6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 144-145°C.

Exemple 441

20 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl}propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 169-170°C.

Exemple 442

On disperse 2,2 g de 6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile et 0,6 g de carbone palladié à 5% dans 80 ml d'éthanol et on agite sous une pression d'hydrogène gazeux de 2 bars à température ambiante pendant 5 heures. On filtre le mélange réactionnel afin d'éliminer le noir de palladium et on concentre la liqueur-mère sous pression réduite. On recristallise le résidu dans l'éthanol, obtenant ainsi 1,5 g de 6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de paillettes incolores fondant à 155,5-156°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 442, et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 443 à 445, comme suit:

35 Exemple 443

6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-4-hydroxy-1-pipéridyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol)

no1) fondant à 102-103°C.

Exemple 444

5 6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 144-145°C.

Exemple 445

6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 169-170°C.

10 Exemple 446

On disperse 1,9 g de 6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile et 1,0 g d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 80 ml de tétrahydrofuranne anhydre et on agite à température ambiante pendant 8 heures. On ajoute progressivement une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium au mélange réactionnel et on obtient la solution tétrahydrofurannique par décantation. On élimine le tétrahydrofuranne par distillation et on recristallise le résidu résultant dans l'éthanol, obtenant ainsi 0,8 g de 6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de paillettes incolores fondant à 144-145°C.

25 En opérant comme décrit à l'exemple 446, et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 447 à 450, comme suit:

Exemple 447

30 6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 155,5-156,5°C.

Exemple 448

6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-benzyl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (méthanol) fondant à 168-169°C.

35 Exemple 449

6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-4-hydroxy-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol)

nol) fondant à 102-103°C.

Exemple 450

6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl)-1,2,5,6-tétra-
hydro-1-pyridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillet-
tes incolores (éthanol) fondant à 169-170°C.

Exemple 451

A 2,9 g de 6-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl)-1,2,5,6-
tétrahydro-1-pyridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile on
ajoute 100 ml de méthanol, puis, tout en agitant, on ajou-
te progressivement 1,2 g de borohydrure de sodium au mélan-
ge, après quoi on continue à agiter à température ambiante
pendant 5 heures. On additionne ensuite le mélange réac-
tionnel de 5 ml d'acide chlorhydrique concentré et on con-
centre à sec sous pression réduite. On additionne le rési-
du résultant de 50 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde
de sodium à 2% et on extrait au dichlorométhane. On lave
la couche dichlorométhanique à l'eau, on sèche, et on éli-
mine le dichlorométhane par distillation. On purifie le
résidu résultant par chromatographie sur colonne de gel de
silice et on recristallise dans l'éthanol, obtenant ainsi
du 6-{1-hydroxy-3- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl)-1,2,5,6-tétrahydro-
1-pyridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme
de paillettes incolores fondant à 169-170°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 451, et en utili-
sant les substances de départ appropriées, on obtient les
composés des exemples 452 à 455, comme suit:

Exemple 452

6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-
dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fon-
dant à 155,5-156°C.

Exemple 453

6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-benzyl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-
dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (méthanol)
fondant à 168-169°C.

Exemple 454

6- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-4-hydroxy-1-pipéridyl)-
propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores

(éthanol) fondant à 102-103°C.

Exemple 455

6 - $\overline{1}$ -Hydroxy -3-(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 144-145°C.

6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 169-170°C.

10 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 142-143°C.

6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux incolores de type mica (éthanol) fondant à 159-160°C.

15 7- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol) fondant à 146-149°C.

Exemple 456

On mélange 2,5 g de 6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-chloropropyl-3,4-dihydrocarbostyrile et 3,0 g de 4-phényl-1,2,5,6-tétrahydropyridine dans 50 ml de toluène et on chauffe le mélange au reflux pendant 5 heures, puis on élimine le toluène par distillation. On additionne le résidu de 50 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5% et on extrait au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche, et on élimine le chloroforme par distillation. On recristallise le résidu dans l'éthanol, obtenant ainsi 2,1 g de 6- $\overline{3}$ -(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydro-pyridyl)-1-propényl-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de paillettes jaune clair fondant à 182-183°C (déc.).

En opérant comme décrit à l'exemple 456, on obtient les composés des exemples 457 à 463, comme suit:

Exemple 457

35 6- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipéridyl)-1-propényl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (méthanol) fondant à 163-164°C.

Exemple 458

6- $\overline{3}$ -(4-Benzyl-1-pipéridyl)-1-propényl $\overline{7}$ -3,4-dihydro-carbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 160-161°C.

5 Exemple 459

6- $\overline{4}$ -(4-Phényl-4-acétyl-1-pipéridyl)-1-butényl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 169-170°C.

Exemple 460

10 6-{3- $\overline{4}$ -(4-Méthylphényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol) fondant à 214-215°C.

Exemple 461

15 6- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl)-1-propényl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol) fondant à 182-183°C.

Exemple 462

20 7- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipéridyl)-1-propényl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 165-168°C.

Exemple 463

Monooxalate de 6{3- $\overline{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 201-205°C.

25 Exemple 464

On dissout 1,0 g de 6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile dans 30 ml de méthanol, puis on ajoute 2 ml d'acide chlorhydrique concentré à la solution et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite, on traite le résidu par 50 ml d'hydroxyde de sodium à 0,5% et on extrait le mélange au chloroforme. On lave la couche chloroformique à l'eau, on sèche et on élimine le chloroforme par distillation à température ambiante. Puis on recristallise le résidu dans 35 l'éthanol, obtenant ainsi 0,6 g de 6- $\overline{3}$ -(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl)-1-propényl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile

sous la forme de paillettes jaune clair fondant à 182-183°C (avec décomposition).

En opérant comme décrit à l'exemple 464, on obtient les composés des exemples 465 à 471, comme suit:

5 Exemple 465

6- $\sqrt{3}$ -(4-Phényl-1-pipéridyl)-1-propényl-3,4-dihydrocarbo-
styryle. Paillettes incolores (méthanol) fondant à
163-164°C.

Exemple 466

10 6- $\sqrt{3}$ -(4-Benzyl-1-pipéridyl)-1-propényl-3,4-dihydro-
carbo-
styryle. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à
160-161°C.

Exemple 467

15 5- $\sqrt{4}$ -(4-Phényl-4-acétyl-1-pipéridyl)-1-butényl-3,4-
dihydrocarbo-
styryle. Paillettes incolores (éthanol)
fondant à 169-170°C.

Exemple 468

6-{3- $\sqrt{4}$ -(4-Méthylphényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-
pyridyl}-1-propényl-3,4-dihydrocarbo-
styryle.

20 Cristaux

Exemple 469

Monochlorhydrate de 6- $\sqrt{3}$ -(4-Phényl-1,2,5,6-tétrahydro-
1-pyridyl)-1-propényl-3,4-dihydrocarbo-
styryle. Paillettes
jaune clair (éthanol) fondant à 182-183°C (déc.).

25 Exemple 470

7- $\sqrt{3}$ -(4-Phényl-1-pipéridyl)-1-propényl-3,4 -
dihydrocarbo-
styryle. Aiguilles incolores (méthanol)
fondant à 165-168°C.

Exemple 471

30 Monooxalate de 6-{3- $\sqrt{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1,2,5,6-
tétrahydro-} pyridyl-1-propényl -3,4-dihydrocarbo-
styryle. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 201-205°C.

Exemple 472

35 On disperse 2,0 g de 6- $\sqrt{3}$ -(4-phényl-1,2,5,6-tétra-
hydro- pyridyl)-1-propényl-3,4-dihydrocarbo-
styryle et 0,2
g de noir de palladium dans 50 ml de dioxanne et on agite
la dispersion sous une pression d'hydrogène gazeux de 2bars

pendant 5 heures. On filtre le mélange réactionnel et on additionne la liqueur-mère de 3 ml d'acide chlorhydrique concentré et on concentre à sec sous pression réduite. On recristallise le résidu dans une petite quantité d'éthanol et d'acétone et on recueille par filtration les cristaux bruts qu'on recristallise dans le méthanol, obtenant ainsi 1,6 g de 6- $\overline{3}$ -(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile (monochlorhydrate) sous la forme de paillettes incolores fondant à 232-233°C (décomposition).

En opérant comme décrit à l'exemple 472, on obtient les composés des exemples 473 à 476, comme suit:

Exemple 473

Monochlorhydrate de 6- $\overline{3}$ -(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (méthanol) fondant à 232-233°C.

Exemple 474

6- $\overline{3}$ -(4-Benzyl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 99-100°C.

Exemple 475

6-{ $\overline{3}$ - $\overline{4}$ -(4-Méthylphényl)-1-pipéridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-n-hexane) fondant à 125-126°C.

Exemple 476

7- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau). F.= 114-118°C.

Exemple 477

5- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile.

Cristaux

Exemple 478

Monooxalate de 6-{ $\overline{3}$ - $\overline{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1-pipéridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 178-181°C.

Exemple 479

On dissout 45,8 g de 8-méthanesulfonyloxy-5- $\overline{1}$ -oxo-3(4)phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile et 5,9 g d'hydroxyde de potassium dans de l'éthanol. On

additionne la solution de 1,0 g de carbone palladié à 5% et on soumet le mélange à une hydrogénation catalytique à la pression atmosphérique et à température ambiante pendant 8 heures. On élimine le catalyseur par filtration; et on concentre la liqueur- mère à sec sous pression réduite. On obtient ainsi un résidu qu'on lave à l'eau et recristallise dans un mélange éthanol-chloroforme, ce qui fournit 26,4 g de 5- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)-propyl-3,4-dihydrocarbostyrile.

Analyse élémentaire		C	H	N
pour $C_{22}H_{25}O_2N_3$	Calculé %:	72,70	6,93	11,56
	Trouvé %:	72,62	6,95	11,56

Exemple 480

On disperse 2,0 g de 6-méthylsulfonyloxy-7- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile et 0,5 g de noir de palladium dans 50 ml d'éthanol et on soumet le mélange à une réduction catalytique sous une pression d'hydrogène gazeux de 3 bars pendant 5 heures. On filtre le mélange réactionnel et on concentre la liqueur- mère sous pression réduite. On obtient ainsi un résidu qu'on recristallise dans l'éthanol, ce qui fournit 1,1 g de 7- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl)-1-pipéridyl-propyl-3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme d'aiguilles incolores fondant à 171-173°C.

Analyse élémentaire		C	H	N
pour $C_{23}H_{26}O_2N_2$ (M=362,45)	Calc. %	76,21	7,23	7,73
	Trouvé %	76,01	7,28	7,92

En opérant comme décrit à l'exemple 480, et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 481 à 524, comme suit:

Exemple 481

5- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-méthanol) fondant à 180-182°C.

Exemple 482

Monochlorhydrate de 5-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux

blancs (méthanol-eau) fondant à 223-235°C (décomp.).

Exemple 483

5- $\{1\text{-Oxo-3-}\overline{4}\text{-(2-hydroxyphényl)-1-pipérazinyl}\overline{7}\text{-propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile

5 Cristaux

Exemple 484

5- $\{1\text{-Oxo-3-}\overline{4}\text{-(4-n-butylphényl)-1-pipérazinyl}\overline{7}\text{-propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 218-222°C (décomp.).

10 Exemple 485

5- $\{1\text{-Oxo-3-}\overline{4}\text{-(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl}\overline{7}\text{-propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile.

Cristaux

Exemple 486

15 Monochlorhydrate de 5- $\{1\text{-oxo-3-}\overline{4}\text{-(2,3-diméthyl)-1-pipérazinyl}\overline{7}\text{-propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux blancs (méthanol-eau) fondant à 231-234°C.

Exemple 487

20 7- $\overline{1}\text{-Oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl}\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 171-173°C.

Exemple 488

25 Monochlorhydrate de 7- $\{1\text{-oxo-3-}\overline{4}\text{-(4-méthylphényl)-1-pipéridyl}\overline{7}\text{-propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux blancs (éthanol-eau) fondant à 212-216°C (déc.).

Exemple 489

7- $\{1\text{-Oxo-3-}\overline{4}\text{-(4-fluorophényl)-1-pipéridyl}\overline{7}\text{-propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile.

Cristaux

30 Exemple 490

Monochlorhydrate de 7- $\{1\text{-oxo-3-}\overline{4}\text{-(2,4-diméthylphényl)-1-pipéridyl}\overline{7}\text{-propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux blancs (méthanol-eau) fondant à 226-229°C.

35 5- $\overline{1}\text{-Oxo-2-(4-phényl-1-pipérazinyl)éthyl}\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (méthanol) fondant à 195-198°C (décomp.).

Exemple 491

5- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 158-160°C.

5 Exemple 492

7- $\overline{1}$ -Hydroxy-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol) fondant à 146-149°C.

Exemple 493

10 Monochlorhydrate de 5- $\overline{3}$ -(4-phényl-1-pipérazinyl)-propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 230-232°C.

Exemple 494

15 7- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 114-118°C.

Exemple 495

20 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-acétylphényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaunes (diméthylformamide-eau) fondant à 218-219°C.

Exemple 496

6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaune clair (éthanol) fondant à 187-188°C.

25 Exemple 497

Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-4-(4-carboxyphényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (éthanol). F.= 264-265°C.

Exemple 498

30 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(4-hydroxyphényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (éthanol) fondant à 192-194°C.

Exemple 499

35 6-{1-Oxo-2- $\overline{4}$ -(4-nitrophényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents jaunes (éthanol) fondant à 239-241°C.

Exemple 500

Monooxalate de 1-benzyl-6- $\overline{1}$ -hydroxy-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 161-162°C.

5 Exemple 501

Monochlorhydrate de 6- $\overline{1}$ -oxo-4-(4-phényl-1-pipérazinyl)butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents jaunes fondant à 195-196°C.

Exemple 502

10 6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 173-175°C (décomposition).

Exemple 503

15 6-{3- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éther diéthylique) fondant à 122-123°C.

Exemple 504

20 6-{4- $\overline{4}$ -(2-Ethoxyphényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 131,5-132,5°C.

Exemple 505

25 Dichlorhydrate de 6-{1-oxo-4- $\overline{4}$ -(3,4,5-triméthoxyphényl)-1-pipérazinyl}butyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (méthanol-eau) fondant à 261-263°C.

Exemple 506

6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(4-cyanophényl)-1-pipérazinyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 206-207°C.

30 Exemple 507

6- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-benzyl-1-pipérazinyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 177-178°C.

Exemple 508

35 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(1-tétralinyl)-1-pipérazinyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-eau) fondant à 187-188°C.

Exemple 509

6- $\{1\text{-Hydroxy-3-}\overline{4}\text{-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl}\overline{7}\text{-propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 145-147°C.

5 Exemple 510

6- $\{1\text{-Hydroxy-4-}\overline{4}\text{-(4-aminophényl)-1-pipérazinyl}\overline{7}\text{-butyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents bruns (méthanol) fondant à 243-245°C.

Exemple 511

10 Monooxalate de 1-méthyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 164-165°C.

Exemple 512

15 Monooxalate de 1-allyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 169-170°C.

Exemple 513

20 6- $\{4\text{-}\overline{4}\text{-(3-Méthylphényl)-1-pipérazinyl}\overline{7}\text{butyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-éther diisopropylique) fondant à 138,5-139,5°C.

Exemple 514

25 Monochlorhydrate de 6- $\{1\text{-oxo-4-}\overline{4}\text{-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-pipérazinyl}\overline{7}\text{butyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (éthanol-eau) fondant à 246-248°C (avec décomposition).

Exemple 515

Monochlorhydrate de 1-(2-propynyl)-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 203-204°C (déc.).

30 Exemple 516

6- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-benzyl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol) fondant à 170-171°C.

Exemple 517

35 6- $\overline{1}$ -Oxo-(4-phényl-4-acétyl-1-pipéridyl)butyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol) fondant à 166-167°C.

Exemple 518

Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2-benzimidazolinon-1-yl)-1-pipéridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Pail-
 5 lettes incolores (méthanol-chloroforme) fondant à 242-
 243°C (décomposition).

Exemple 519

6-{1-Hydroxy-3- $\overline{4}$ -(4-phényl-4-hydroxy)-1-pipéridyl $\overline{7}$ -
 propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores
 (éthanol) fondant à 102-103°C.

10 Exemple 520

Monochlorhydrate de 6- $\overline{3}$ -(4-phényl-1-pipéridyl)-
 propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores
 (méthanol) fondant à 232-233°C.

Exemple 521

15 6- $\overline{3}$ -(4-Benzyl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbo-
 styryle. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 99-100°C.

Exemple 522

6-{3- $\overline{4}$ -(4-Méthylphényl)-1-pipéridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-
 dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (isopropanol-
 20 n-hexane) fondant à 125-126°C.

Exemple 523

5- $\overline{3}$ -(4-Phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbo-
 styryle.

Cristaux

25 Exemple 524

Monooxalate de 6-{3- $\overline{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1-pipéridyl $\overline{7}$ -
 propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores
 (éthanol-eau), fondant à 178-181°C.

Exemple 525

30 On mélange 0,2 mole de chlorhydrate de 4-(2,3-diméthyl
 phényl)pipérazine et 0,2 mole de solution aqueuse de formol
 à 37% et on additionne ce mélange de 10 fois son poids
 d'anhydride acétique à une température de 80 - 90°C. On
 maintient le mélange réactionnel à 50-90°C pendant une heu-
 35 re puis on ajoute 0,1 mole de 5-acétyl-3,4-dihydrocarbosty-
 ryle et on agite à 80-90°C pendant une heure. Une fois la
 réaction terminée, on ajoute un excès d'acétone au mélange

réactionnel et on recueille le précipité cristallin par filtration. On dissout les cristaux dans du méthanol, puis on neutralise par addition d'une solution aqueuse de NaOH 1N et on laisse reposer. On recueille le précipité cristallin par filtration, on traite à l'acide chlorhydrique concentré et au méthanol, afin d'obtenir le monochlorhydrate qu'on recrystallise dans un mélange éthanol-eau, obtenant ainsi, avec un rendement de 35%, le monochlorhydrate de 5-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl/propyl} - 3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de cristaux blancs fondant à 231-234°C.

Exemple 526

En opérant comme décrit à l'exemple 525 et en utilisant 0,2 mole de paraformaldéhyde au lieu de la solution aqueuse de formol à 37%, on obtient le monochlorhydrate de 5-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl/propyl} - 3,4-dihydrocarbostyrile sous la forme de cristaux blancs fondant à 231-234°C, avec un rendement de 34%.

Exemple 527

En opérant comme décrit à l'exemple 525 et en utilisant 0,2 mole de trioxanne à la place de la solution aqueuse de formol à 37%; on obtient le monochlorhydrate de 5-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl/propyl} - 3,4-dihydrocarbostyrile (rendement 39%) sous la forme de cristaux blancs fondant à 231-234°C.

En opérant comme décrit à l'exemple 525, et en utilisant les substances de départ appropriées, on obtient les composés des exemples 528 à 564, comme suit:

Exemple 528

Monochlorhydrate de 5-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl/propyl} - 3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux blancs (méthanol-eau) fondant à 223-235°C (déc.).

Exemple 529

5-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl/propyl} - 3,4-dihydrocarbostyrile.
Cristaux

Exemple 530

5- $\{1\text{-Oxo-3-}\overline{4}\text{-(2-hydroxyphényl)-1-pipérazinyl}\overline{7}\text{-propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile.

Cristaux

5 Exemple 531

Monochlorhydrate de 7- $\{1\text{-oxo-3-}\overline{4}\text{-(4-méthylphényl)-1-pipéridyl}\overline{7}\text{propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux blancs (éthanol-eau) fondant à 212-216°C (déc.).

Exemple 532

10 7- $\{1\text{-Oxo-3-}\overline{4}\text{-(4-fluorophényl)-1-pipéridyl}\overline{7}\text{propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile.

Cristaux

Exemple 533

15 Monochlorhydrate de 7- $\{1\text{-oxo-3-}\overline{4}\text{-(2,4-diméthylphényl)-1-pipéridyl}\overline{7}\text{propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux blancs (éthanol-eau) fondant à 226-229°C.

Exemple 534

20 6- $\overline{1}\text{-Oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)-propyl}\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores fondant à 196-197°C.

Exemple 535

Monochlorhydrate de 6- $\{1\text{-oxo-3-}\overline{4}\text{-(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}\overline{7}\text{propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores.

25 F. = 273-264°C (décomposition)

Exemple 536

5- $\overline{1}\text{-Oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)-propyl}\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-méthanol) fondant à 180-182°C.

30 Exemple 537

6- $\overline{1}\text{-Oxo-3-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-propyl}\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 177-178°C.

Exemple 538

35 6- $\{1\text{-Oxo-3-}\overline{4}\text{-(1-tétralinyl)-1-pipérazinyl}\overline{7}\text{propyl}\}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Prismes incolores (éthanol-eau) fondant à 187-188°C.

Exemple 539

Monooxalate de 1-méthyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 164-165°C.

5 Exemple 540

Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile monohydraté. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 233-234°C (avec décomposition).

10 Exemple 541

Monochlorhydrate de 6-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaune clair (éthanol-eau) fondant à 224-226°C.

Exemple 542

15 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(2-fluorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (diméthylformamide-eau) fondant à 200-201°C.

Exemple 543

20 Monochlorhydrate de 6{-1-oxo-2- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}carbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 209-210°C (décomposition).

Exemple 544

25 Monooxalate de 6{-1-oxo-2- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (isopropanol) fondant à 135-136°C.

Exemple 545

6{-1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(4-cyanophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl} - 3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol) fondant à 206-207°C.

30 Exemple 546

Monochlorhydrate de 6{-1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaune clair (dioxanne-eau) fondant à 212,5-213°C.

Exemple 547

35 Monooxalate de 1-allyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 169-170°C.

Exemple 548

Monooxalate de 1-benzyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipérazinyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-eau) fondant à 171-172°C.

5 Exemple 549

6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-benzyl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol) fondant à 170-171°C.

Exemple 550

10 6- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol) fondant à 167-168°C.

Exemple 551

15 6- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol) fondant à 183-184°C.

Exemple 552

20 6- $\overline{1}$ -Oxo-3-(4-phényl-4-hydroxy-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles incolores (éthanol-acétate d'éthyle) fondant à 205-206°C.

Exemple 553

25 Monochlorhydrate de 6{-1-oxo-3- $\overline{4}$ -(2-benzimidazol-inon-1-yl)-1-pipéridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (méthanol-chloroforme) fondant à 242-243°C (décomposition).

Exemple 554

30 Monochlorhydrate de 1-isopentyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux incolores de type mica (éthanol-eau) fondant à 205-206°C (avec décomposition).

Exemple 555

Monochlorhydrate de 1-allyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 198-199°C (décomp.).

35 Exemple 556

Monochlorhydrate de 1-(2-propynyl)-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)-propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile.

Paillettes incolores (éthanol-eau) fondant à 203-204°C (avec décomposition).

Exemple 557

- 5 Monochlorhydrate de 1-(3-phénylpropyl)-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux pulvérulents incolores (isopropanol). F. = 164-165°C.

Exemple 558

- 10 Monochlorhydrate de 1-méthyl-6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1-pipéridyl)propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol-eau) fondant à 213-214°C (déc.).

Exemple 559

- 15 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile 1/4 hydraté. Paillettes jaune clair (éthanol) fondant à 170-171°C.

Exemple 560

- 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux jaune clair de type mica (méthanol-eau) fondant à 189-190°C.

Exemple 561

- 20 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(4-fluorophényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol-eau) fondant à 181-182°C.

Exemple 562

- 25 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(3-méthylphényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Paillettes jaune clair (éthanol-eau) fondant à 152-153°C.

Exemple 563

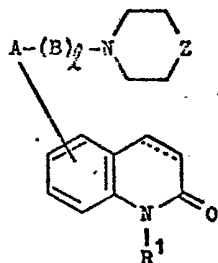
- 30 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(3,5-diméthoxyphényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Cristaux

Exemple 564

- 6-{1-Oxo-3- $\overline{4}$ -(3-méthoxyphényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl}propyl-3,4-dihydrocarbostyrile. Aiguilles jaune clair (éthanol-eau) fondant à 155-156°C.

REVENDICATIONS

1. Dérivés de carbostyrile et leurs sels, répondant à la formule générale (1):



dans laquelle:

R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, un groupe phényl alcoyle inférieur, un groupe alcényle inférieur, un groupe alcynyle inférieur;

10 A représente un groupe répondant à la formule

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, ou un groupe de formule $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}=\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}_2\text{CH}- \end{array}$
 R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur;

15 B représente un groupe alcoylène inférieur;

$l = 1$ lorsque A représente un groupe de formule

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, ou $l = 0$ ou 1 lorsque A représente un groupe

20 de formule $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}=\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}_2\text{CH}- \end{array}$;

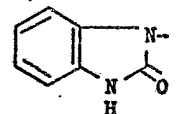
Z représente un groupe de formule >N-R^3 ou $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^5 \end{array}$
 R^3 représentant un groupe phényle substitué portant

de 1 à 3 substituants, sur le groupe phényle, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, alcoxy(inf.)carbonyle, carboxyle, alcoyl(inf.)thio, alcanoyl inférieur, hydroxyle, nitro, amino et cyano; ou R^3 représentant un groupe phényle

substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le groupe phényle, un groupe phényl alcoyle

30 inférieur ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle;

R^4 représentant un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le groupe phényle, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle inférieur et les groupes alcoxy inférieur; ou R^4 représentant un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène (inf.)dioxy comme substituant sur le groupe phényle, un groupe phényl alcoyle inférieur, un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle ou un groupe de formule



R^5 représentant un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle ou un groupe alcanoyle inférieur; et, lorsque R^5 est un atome d'hydrogène, la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du noyau pipéridine peut être une double liaison obtenue par élimination des atomes d'hydrogène en position 3 et 4 du noyau pipéridine; la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile étant une liaison simple ou une double liaison.

2. Dérivés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que Z représente un groupe de formule N-R^3 .

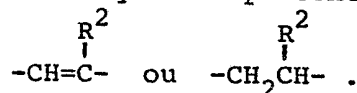
3. Dérivés suivant la revendication 2, caractérisés en ce que A représente un groupe de formule -C- ou -CH- .



4. Dérivés suivant la revendication 3, caractérisés en ce que R^1 représente un atome d'hydrogène.

5. Dérivés suivant la revendication 3, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe alcoyle inférieur, un groupe phényl alcoyle inférieur, un groupe alcényle inférieur ou un groupe alcynyle inférieur.

6. Dérivés suivant la revendication 2, caractérisés en ce que A représente un groupe répondant à la formule

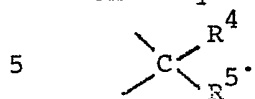


7. Dérivés suivant la revendication 6, caractérisés en ce que R^1 représente un atome d'hydrogène.

8. Dérivés suivant la revendication 6, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe alcoyle inférieur, un

groupe phénylalcyle inférieur, un groupe alcényle inférieur ou un groupe alcynyle inférieur.

9. Dérivés suivant la revendication 1, caractérisés en ce que Z représente un groupe répondant à la formule

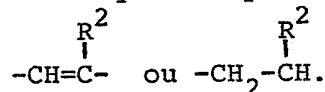


10. Dérivés suivant la revendication 9, caractérisés en ce que A représente un groupe de formule $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$.

10 11. Dérivés suivant la revendication 10, caractérisés en ce que R^1 représente un atome d'hydrogène.

12. Dérivés suivant la revendication 10, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe alcoyle inférieur, un groupe phénylalcyle inférieur, un groupe alcényle inférieur ou un groupe alcynyle inférieur.

15 13. Dérivés suivant la revendication 9, caractérisés en ce que A représente un groupe répondant à la formule



20 14. Dérivés suivant la revendication 13, caractérisés en ce que R^1 représente un atome d'hydrogène.

15. Dérivés suivant la revendication 13, caractérisés en ce que R^1 représente un groupe alcoyle inférieur, un groupe phénylalcyle inférieur, un groupe alcényle inférieur ou un groupe alcynyle inférieur.

25 16. Le monochlorhydrate de 6{-1-oxo-4- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

17. Le 6-{1-Oxo-4- $\overline{4}$ -(3,5-dichlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

30 18. Le monooxalate de 6{-1-oxo-2- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

19. Le 6-{1-hydroxy-4- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

20. Le 6-{4- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-butényl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

35 21. Le 6-{3- $\overline{4}$ -(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

22. Le 6-{4- $\overline{4}$ -(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

23. Le 6- $\overline{1}$ -oxo-3-(4-phényl-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl)propyl $\overline{7}$ -3,4-dihydrocarbostyrile.

5 24. Le 6-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile 1/4 hydraté.

25. Le 6-{1-oxo-3- $\overline{4}$ -(4-chlorophényl)-1,2,5,6-tétrahydro-1-pyridyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

10 26. Le 6{4- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ butyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

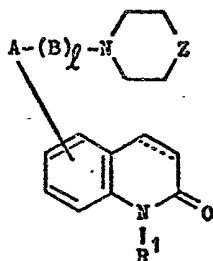
27. Le 6{-3- $\overline{4}$ -(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

28. Le 6-{3- $\overline{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -propyl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

15 29. Le 6-{3- $\overline{4}$ -(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -1-propényl}-3,4-dihydrocarbostyrile.

30. Procédé de préparation d'un dérivé de carbostyrile répondant à la formule générale (1):

20



(1)

dans laquelle:

25 R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, un groupe phénylcoyle inférieur, un groupe alcényle inférieur, un groupe alcynyle inférieur;

$\underline{A}$ représente un groupe répondant à la formule

30 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, ou un groupe de formule $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}=\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}_2\text{CH}- \end{array}$
 R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur;

$\underline{B}$ représente un groupe alcoylène inférieur;

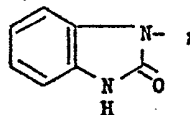
$\underline{q} = 1$ lorsque $\underline{A}$ représente un groupe de formule

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, ou $\underline{0} = 0$ ou 1 lorsque $\underline{A}$ représente un groupe

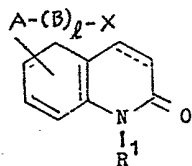
de formule $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}=\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}_2\text{CH}- \end{array}$;

5 $\underline{Z}$ représente un groupe de formule >N-R^3 ou $\begin{array}{c} \text{R}^4 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}^5 \end{array}$
 R^3 représentant un groupe phényle substitué portant
 de 1 à 3 substituants, sur le groupe phényle, choisis
 parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle infé-
 10 rieur, alcoxy inférieur, alcoxy(inf.)carbonyle, carboxyle,
 alcoyl(inf.)thio, alcanoyale inférieur, hydroxyle, nitro,
 amino et cyano; ou R^3 représentant un groupe phényle
 substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme
 substituant sur le groupe phényle, un groupe phénylcoyle
 inférieur ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle;

15 R^4 représentant un groupe phényle substitué portant
 de 1 à 3 substituants, sur le groupe phényle, choisis
 parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle infé-
 rieur et les groupes alcoxy inférieur; ou R^4 représentant
 un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène
 20 (inf.)dioxy comme substituant sur le groupe phényle, un
 groupe phénylcoyle inférieur, un groupe 1,2,3,4-tetra-
 hydronaphtyle ou un groupe de formule



R^5 représentant un atome
 d'hydrogène, un groupe hydroxyle ou un
 25 groupe alcanoyale inférieur; et, lorsque R^5 est un atome
 d'hydrogène, la liaison carbone-carbone entre les posi-
 tions 3 et 4 du noyau pipéridine peut être une double liaison
 obtenue par élimination des atomes d'hydrogène en posi-
 tion 3 et 4 du noyau pipéridine; la liaison carbone-car-
 30 bone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile
 étant une liaison simple ou une double liaison, caractéri-
 sé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (2):



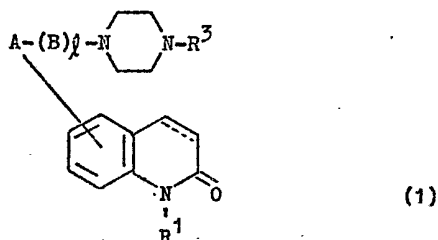
(2)

dans laquelle R^1 , A, B, $\underline{0}$ et la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées; et X représente un atome d'halogène, un groupe alcane(inf.)sulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy ou un groupe aralcoylsulfonyloxy; avec un composé répondant à la formule (3):



dans laquelle Z a la signification précitée.

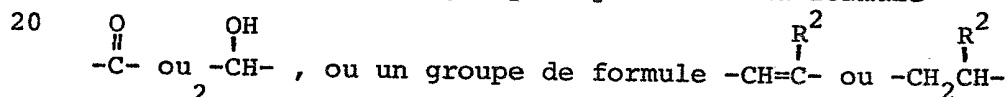
31. Procédé de préparation d'un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (1):



dans laquelle:

R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, un groupe phénylcoyle inférieur, un groupe alcényle inférieur, un groupe alcynyle inférieur;

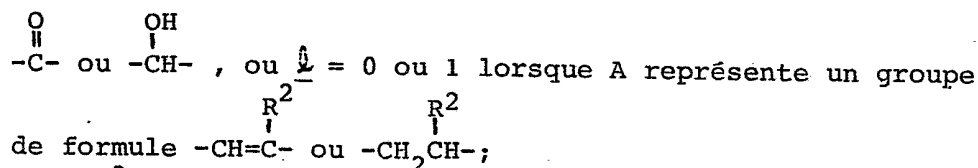
A représente un groupe répondant à la formule



R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur;

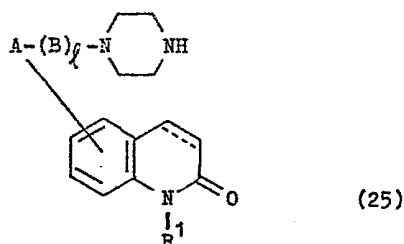
B représente un groupe alcoylène inférieur;

25 $\underline{0} = 1$ lorsque A représente un groupe de formule



30 R^3 représente un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle inférieur,

alcoxy inférieur, alcoxy(inf.)carbonyle, carboxyle, alcoyl(inf.)thio, alcanoyl inférieur, hydroxyle, nitro, amino et cyano; ou R^3 représente un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe phényl alcoyle inférieur ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle; la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile représentant une liaison simple ou une double liaison; caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé répondant à la formule générale (25):

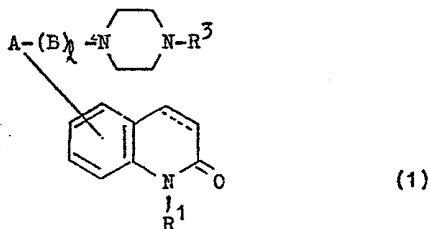


dans laquelle R^1 , A, B, $\underline{l}$ et la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées, avec un composé répondant à la formule (26):



dans laquelle R^3 a la signification précitée et X représente un atome d'halogène, un groupe alcanesulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy ou un groupe aralcoylsulfonyloxy.

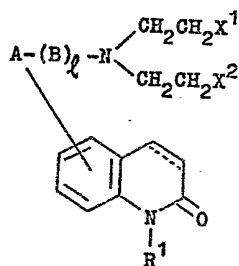
32. Procédé de préparation d'un dérivé de carbostyrile répondant à la formule générale (1):



dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, un groupe phényl alcoyle inférieur, un groupe alcényle inférieur ou un groupe alcynyle inférieur; A représente un groupe de formule :

5 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, ou un groupe de formule $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}=\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}_2\text{CH}- \end{array}$ dans laquelle R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur; $\underline{\text{B}}$ représente un groupe alcoylène inférieur; $\underline{\text{L}} = 1$ lorsque A représente un groupe de formule

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, ou $\underline{\text{L}} = 0$ ou 1 lorsque A représente un groupe de formule $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}=\text{C}- \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{CH}_2\text{CH}- \end{array}$; R^3 représente un groupe phényle portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, alcoxy(inf.)carbonyle, carboxyle, alcoyl(inf.)thio, alcanoyale inférieur, hydroxyle, nitro, amino et cyano; ou R^3 représente un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe phényl-alcoyle inférieur ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle; et la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile est une liaison simple ou une double liaison; caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé répondant à la formule (27):



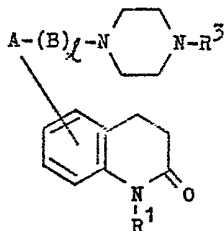
(27)

25 dans laquelle R^1 , A, B, $\underline{\text{L}}$ et la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées; X^1 et X^2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, un groupe alcane(inf.)sulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy, un groupe aralcoylsulfonyloxy ou un groupe hydroxyle; avec un composé répondant à la formule générale (28):



dans laquelle R^3 a la signification précitée.

33. Procédé de préparation d'un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (1):



(1)

dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, un groupe phényl alcoyle inférieur, un groupe alcényle inférieur ou un groupe alcynyle inférieur; A représente un groupe de formule $-C-$ ou $-CH-$ ou un groupe de formule $-CH=C-$ ou $-CH_2CH-$ dans laquelle R^2

représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur; B représente un groupe alcoylène inférieur; $l = 1$

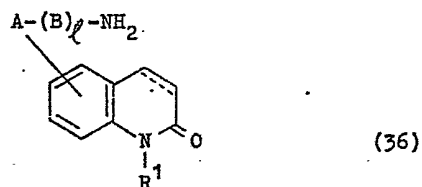
lorsque A représente un groupe $-C-$ ou $-CH-$ ou $l = 0$ ou 1

lorsque A représente un groupe de formule $-CH=C-$ ou $-CH_2CH-$

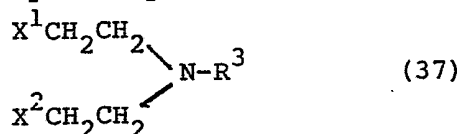
R^3 représente un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle inférieur, les groupes alcoxy inférieur, les groupes alcoxy(inf.)carbonyle, le groupe carboxyle, les groupes alcoyl(inf.)thio, les groupes alcanoyale inférieur, hydroxyle, nitro, amino et cyano;

ou R^3 représente un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe phényl alcoyle inférieur ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle; et la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile est une liaison simple ou une double liaison; caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé répondant à la formule (38)

eur, hydroxyle, nitro, amino et cyano; ou R^3 représente un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène-(inf.)dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe phényl alcoyle inférieur ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydonaphtyle; et la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile est une liaison simple ou une double liaison; caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé répondant à la formule (36):

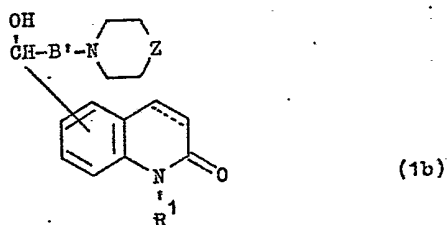


dans laquelle R^1 , A, B et l ont les significations précitées, avec un composé répondant à la formule (37):



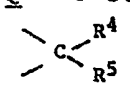
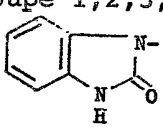
dans laquelle R^3 a la signification précitée et X^1 et X^2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, ou un groupe alcane(inf.)sulfonyloxy, arylsulfonyloxy, aralcoylsulfonyloxy ou hydroxyle.

35. Procédé de préparation d'un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (1b):

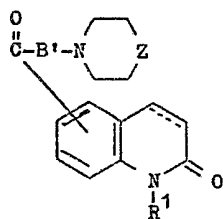


dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, un groupe phényl alcoyle inférieur, un groupe alcényle inférieur ou un groupe alcynyle inférieur:

B' représente un groupe de formule R^2 dans laquelle
 $-CH-(B)l-$

- R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur, B représente un groupe alcoylène inférieur et $q = 0$ ou 1; Z représente un groupe de formule $>N-R^3$ ou
- 5  ; R^3 représentant un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, alcoxy(inf.)carbonyle, carboxyle, alcoyl(inf.)thio, alcanoyale inférieur, hydroxyle, nitro, amino et cyano; ou R^3 représentant
- 10 un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe phényl alcoyle inférieur ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle; R^4 représentant un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alcoyle
- 15 inférieur et alcoxy inférieur; ou R^4 représentant un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe phényl alcoyle inférieur, un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle ou
- 20 un groupe de formule  ; R^5 représentant un

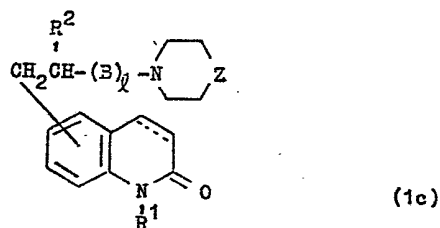
- atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle ou un groupe alcanoyale inférieur; et, lorsque R^5 représente un atome d'hydrogène, la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du noyau pipéridine peut être une double liaison obtenue par élimination des atomes d'hydrogène en positions 3 et 4 du noyau pipéridine; et la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile est une
- 25 liaison simple ou une double liaison; caractérisé en ce qu'on réduit un composé de formule (1a):
- 30



(1a)

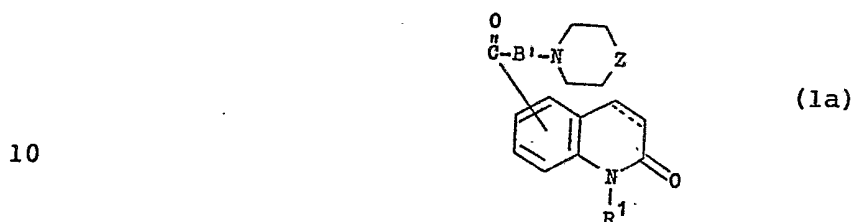
dans laquelle R^1 , B' , Z et la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées.

36. Procédé de préparation d'un dérivé de carbostyrile
répondant à la formule (1c):



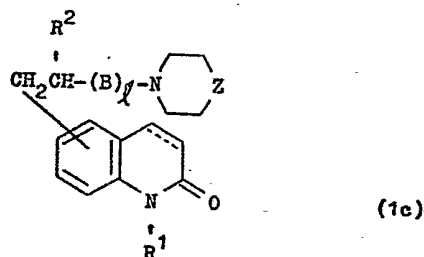
10 dans laquelle: R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, un groupe phényl alcoyle inférieur, un groupe alcényle inférieur ou un groupe alcynyle inférieur; R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur. B représente un groupe alcoylène inférieur; $l = 0$ ou 1; Z représente un groupe de formule $>N-R^3$
15 ou $\begin{array}{c} R^4 \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ R^5 \end{array}$, R^3 représentant un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, alcoxy(inf) carbonyle, carboxyle, alcoyl(inf.)thio, alcanoyale infé-
20 rieur, hydroxyle, nitro, amino et cyano; ou R^3 représentant un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe phénylcoyle inférieur ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle; R^4 représentant un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choi-
25 sis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle inférieur et les groupes alcoxy inférieur; ou R^4 représentant un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf) dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe phénylcoyle inférieur, un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphty-
30 le ou un groupe répondant à la formule: ;
 R^5 représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle ou un groupe alcanoyale
35 inférieur; et, lorsque R^5 représente un atome d'hydrogène,

la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du noyau pipéridine peut être une double liaison obtenue par élimination des atomes d'hydrogène en positions 3 et 4 du noyau pipéridine; la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile est une liaison simple ou une double liaison; caractérisé en ce qu'on réduit un composé répondant à la formule (1a)



dans laquelle R^1 , Z et la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées; et B' représente un groupe de formule $\begin{array}{c} R^2 \\ | \\ -CH-(B)l - \end{array}$ dans laquelle R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur, B représente un groupe alcoylène inférieur et $l = 0$ ou 1.

37. Procédé de préparation d'un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (1c):

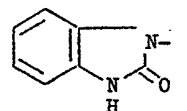


25 dans laquelle: R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, un groupe phénylcoyle inférieur, un groupe alcényle inférieur ou un groupe alcynyle inférieur; R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur; B représente un groupe alcoylène inférieur; $l = 0$ ou 1; Z représente un groupe $\begin{array}{c} \diagup N-R^3 \\ \diagdown \end{array}$ ou $\begin{array}{c} \diagup C-R^4 \\ \diagdown R^5 \end{array}$
 30 R^3 représentant un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choisis

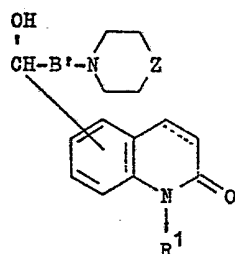
parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, alcoxy(inf.)carbonyle, carboxyle, alcoyl(inf.)-thio, alcanoyale inférieur, hydroxyle, nitro, amino et cyano; ou R^3 représente un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe phénylcoyle inférieur ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle; R^4 représentant un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alcoyle inférieur et alcoxy inférieur; ou R^4 représentant un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe phénylcoyle inférieur, un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle ou un groupe de formule

R^5 représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle ou un groupe alcanoyale inférieur;

et, lorsque R^5 représente un atome d'hydrogène, la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du noyau pipéridine peut être une double liaison obtenue par élimination des atomes d'hydrogène en positions 3 et 4 du noyau pipéridine; la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile est une liaison simple ou une double liaison; caractérisé en ce qu'on réduit un composé répondant à la formule (1b):



25

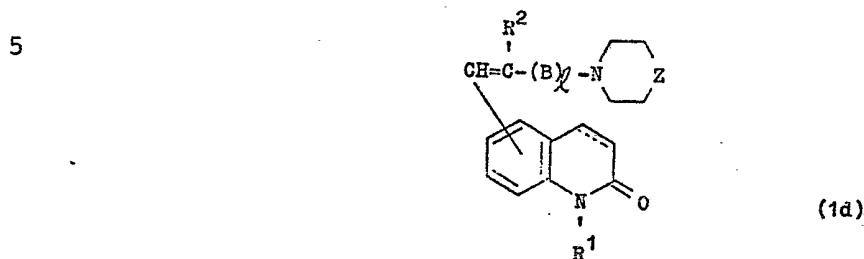


(1b)

dans laquelle R^1 , Z et la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées; et B' représente un groupe de formule R^2 dans laquelle R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur, B représente un groupe alcoylène

inférieur et $\underline{y} = 0$ ou 1.

38. Procédé de préparation d'un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (1d):



dans laquelle: R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur, phényl alcoyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur; R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur; B représente un groupe alcoylène inférieur; $\underline{y} = 0$ ou 1; Z représente un groupe de formule >N-R^3 ou $\text{>C(R}^4\text{)(R}^5\text{)}$ R^3 représentant un groupe phényle

10

15 substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, alcoxy(inf.)carbonyle, carboxyle, alcoyl(inf.)thio, alcanoyle inférieur, hydroxyle, nitro, amino et cyano; ou

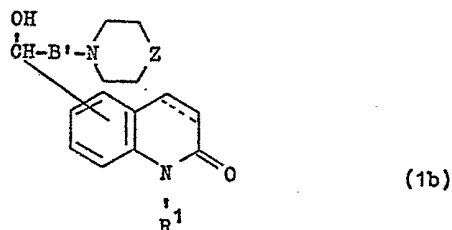
20 R^3 représentant un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe phényl alcoyle inférieur ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle; R^4 représentant un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants,

25 sur le noyau phényle, choisis parmi les atomes d'halogène, et les groupes alcoyle inférieur et alcoxy inférieur; ou R^4 représentant un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe phényl alcoyle inférieur, un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle ou un groupe de formule:

30 R^5 représentant un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle ou un groupe alcanoyle inférieur; et

lorsque R^5 représente un atome d'hydrogène, la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du noyau pipéridine peut être

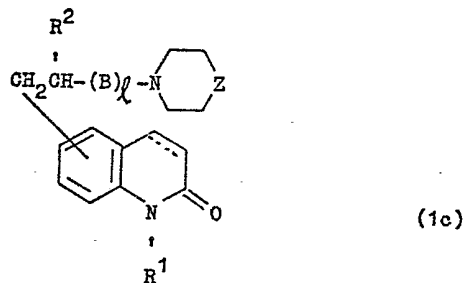
une double liaison obtenue par élimination des atomes d'hydrogène en positions 3 et 4 du noyau pipéridine; la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile est une liaison simple ou une double liaison; caractérisé en ce qu'on déshydrogène un composé répondant à la formule (1b):



dans laquelle R^1 , Z et la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées; et B' représente un groupe de formule

$\begin{matrix} R^2 \\ | \\ -CH-(B)\underline{l} \end{matrix}$ dans laquelle R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur, B représente un groupe alcoylène inférieur et $\underline{l} = 0$ ou 1.

39. Procédé de préparation d'un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (1c):

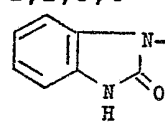


dans laquelle: R^1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur, phénylcoyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur; R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur; B représente un groupe alcoylène inférieur; $\underline{l} = 0$ ou 1; Z représente un groupe répondant à la formule $>N-R^3$ ou $\begin{matrix} & R^4 \\ & \diagup \\ C \\ \diagdown \\ & R^5 \end{matrix}$ R^3 représentant un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choi-

sis parmi les atomes d'halogène et les groupes alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, alcoxy(inf.)carbonyle, carboxyle, alcoyl(inf.)thio, alcanoyle inférieur, hydroxyle, nitro, amino et cyano; ou R^3 représentant un groupe

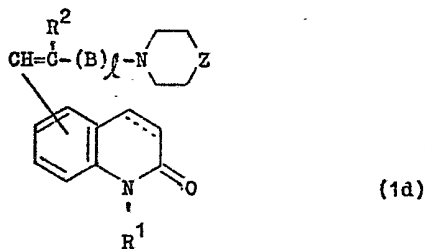
5 phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe phényl-alcoyle inférieur ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle; R^4 représentant un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choisis parmi les

10 atomes d'halogène et les groupes alcoyle inférieur et alcoxy inférieur; ou R^4 représentant un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle ou un groupe de formule

15 R^5 représentant un atome d'hydrogène, un  ; groupe hydroxyle ou un groupe alcanoyle inférieur; et, lorsque R^5 représente un atome d'hydrogène, la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du noyau pipéridine peut être une double liaison obtenue par élimination des atomes d'hydrogène en positions 3 et 4 du noyau

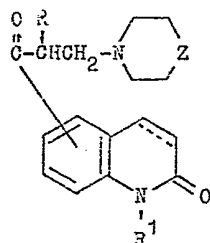
20 pipéridine; la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile est une liaison simple ou une double liaison; caractérisé en ce qu'on réduit un composé répondant à la formule (1d):

25



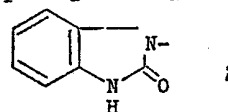
30 dans laquelle R^1 , R^2 , B, $\underline{1}$, Z et la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile ont les significations précitées.

40. Procédé de préparation d'un dérivé de carbostyrile répondant à la formule (1k):

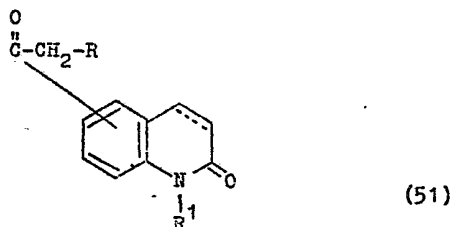


(1k)

- 5 dans laquelle: R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur; R^1 représente un atome d'hydrogène, ou un groupe alcoyle inférieur, phényl alcoyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur; Z représente un groupe répondant à la formule $>N-R^3$ ou
- 10 R^3 représentant un groupe phényle substitué portant de 1 à 3 substituants, sur le noyau phényle, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, alcoxy(inf.)-carbonyle, alcoyl(inf.)thio, alcanoyale inférieur, hydroxyle, nitro, amino et cyano; ou R^3 représentant un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe phényl alcoyle inférieur ou un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle; R^4
- 15 R^4 représentant un groupe phényle substitué portant, sur le noyau phényle, de 1 à 3 substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alcoyle inférieur et alcoxy inférieur; ou R^4 représentant un groupe phényle substitué portant un groupe alcoylène(inf.)dioxy comme substituant sur le noyau phényle, un groupe phényl alcoyle, un groupe 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle ou
- 20 un groupe répondant à la formule
- 25 R^5 représentant un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle ou un groupe alcanoyale inférieur; et, lorsque R^5 représente un atome d'hydrogène, la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du noyau pipéridine peut être une double liaison obtenue par élimination des atomes d'hydrogène en positions 3 et 4 du noyau pipéridine; la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyrile est une liaison simple ou une
- 30 double liaison ; caractérisé en ce qu'on fait réagir un
- 35



composé répondant à la formule (51):



5

dans laquelle R, R¹ et la liaison carbone-carbone entre les positions 3 et 4 du squelette carbostyryle ont les significations précitées, avec un composé répondant à la formule (3):

10



dans laquelle Z a la signification précitée et du formaldéhyde.

41 - Composition pharmaceutique caractérisé en ce qu'elle contient à titre de principe actif, au moins un dérivé de carbostyryle répondant à la formule générale (1) telle que définie à la revendication 1.