

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 28.01.91.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 31.07.92 Bulletin 92/31.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE,
(S.A.) — ES.

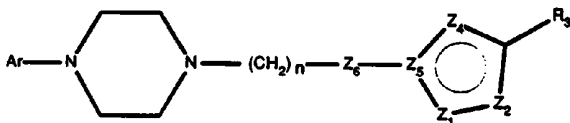
72 Inventeur(s) : Vidal Ramon Mercé, Constansa Jordi
Frigola et Corominas Juan Parés.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : Cabinet Regimbeau Martin Shrimpf
Warcoïn Ahner.

54 Dérivés d'aryl (ou hétéroaryl)-pipérazinyl-alkyl-azoles, leur préparation et leur application en tant que médicaments.

57 La présente invention concerne des composés hétéro-
cycliques caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule
générale I



(I)

dans laquelle

Ar représente un radical aromatique azoté ou non, choisi
parmi les aryles différemment substitués, la 2-pyrimidine,
le 2-N-méthylimidazole et le 3-(1,2-benzisotiazole)

n peut avoir les valeurs 1 à 6

Z₁ représente un atome d'azote ou un atome de carbone
substitué ou non qu'on peut représenter par: C-R₁

Z₂ représente un atome d'azote ou un atome de carbone
substitué ou non qu'on peut représenter par: C-R₂

Z₄ représente un atome d'azote ou un atome de carbone
substitué ou non qu'on peut représenter par: C-R₄

Z₅ représente un atome d'azote ou un atome de carbone

Z₃ représente un atome d'azote ou un atome de carbone
substitués ou non,
et R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, pouvant égale-
ment former une partie d'un autre cycle, aromatique ou
non, représentent un atome d'hydrogène, un halogène, un
radical alkyle inférieur, un radical hydroxy, un radical carboxy-
lique, un radical carboxamido, un radical carboxylate
d'alkyle, un radical aryle ou aryle substitué.



DERIVES D'ARYL (OU HETEROARYL)-PIPERAZINYL-ALKYL-AZOLES,
LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN TANT QUE MEDICAMENTS.

5 La présente invention se rapporte à des nouveaux dérivés de
1-{4-[4-(2-aryl (ou hétéroaryl))-1-pipérazinyl]-alkyl}-1*H*-azole, leur procédé de
préparation, ainsi que leur application en tant que médicaments.

Les composés objet de la présente invention peuvent être utilisés dans
l'industrie pharmaceutique comme intermédiaires et pour la préparation de médicaments.

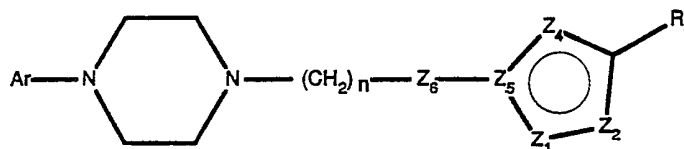
10 On connaissait déjà des 1-{4-[4-(aryl (ou hétéroaryl))-1-pipérazinyl]-
alkyl}-*N*-hétérociclyl-diones, par exemple:

Wu Y.H. et al., J. Med. Chem. 1969, 12, 876; Wu Y.H. et al., J. Med.
Chem. 1972, 15, 477; Temple D.L. et al., U.S.Pat 4.456.756; Yevich J.P. et al., J. Med.
Chem. 1983, 26, 194; mais par contre, avec des azoles on trouve seulement nos propres
15 travaux (Brevet français, A. Colombo et al., FR 2642759).

Nous avons maintenant découvert que les nouveaux dérivés de
1-{4-[4-(2-aryl (ou hétéroaryl))-1-pipérazinyl]-alkyl}-1*H*-azole, ainsi que leurs sels
physiologiquement acceptables, qui font l'objet de la présente invention, présentent une
activité pharmacologique sur le système nerveux central, en particulier ils présentent des
20 activités anxiolytique et tranquillisante, ainsi qu'antidépresse, dans l'inhibition du
syndrome d'abstinence et dans les troubles associés à la cognition tels que la démence
sénile, les disfonctions de la mémoire, la détérioration de la conscience, etc.; et sur le
système cardiovasculaire en particulier une activité antihypertensive. Les nouveaux
composés, qui font l'objet de la présente invention, peuvent être utilisés en thérapeutique
25 dans le traitement de l'anxiété, de la dépression, du syndrome d'abstinence, des troubles
de la cognition et de l'hypertension.

Les composés objet de la présente invention répondent à la formule
générale I

30



35

dans laquelle

Ar représente un radical aromatique azoté ou non, choisi parmi les aryles
différemment substituées, la 2-pyrimidine, le 2-N-méthylimidazole et le
3-(1,2-benzisotiazole)

5 n peut avoir les valeurs 1 à 6

Z₁ représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué ou non qu'on
peut représenter par: C-R₁

10 Z₂ représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué ou non qu'on
peut représenter par: C-R₂

Z₄ représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué ou non qu'on
peut représenter par: C-R₄

Z₅ représente un atome d'azote ou un atome de carbone

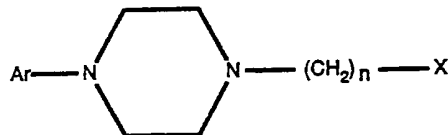
15 Z₆ représente un atome d'azote ou un atome de carbone substituées ou non,
et R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, pouvant également former une partie
d'un autre cycle, aromatique ou non, représentent un atome d'hydrogène, un
halogène, un radical alkyle inférieur, un radical hydroxy, un radical carboxylique,
un radical carboxamido, un radical carboxylate d'alkyle, un radical aryle ou aryle
substitué, et leurs sels d'addition des acides pharmaceutiquement acceptables.

20 Les nouveaux dérivés de formule générale I peuvent être préparés,
conformément à l'invention, selon l'une quelconque des méthodes suivantes.

METHODE A

Par réaction d'un composé de formule générale II

25



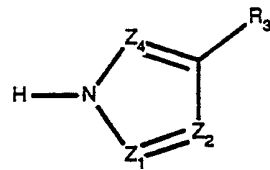
30

II)

dans laquelle

35 Ar et n ont les significations mentionnées précédemment et X représente un atome
d'halogène, ou un groupe partant choisi parmi le tosyloxy ou le mésiloxy, avec un
composé de formule générale III

3



(III)

5 dans laquelle

Z_1 , Z_2 , Z_4 et R_3 ont les significations mentionnées précédemment.

La réaction s'effectue en présence d'un solvant adéquat, par exemple le diméthylsulfoxyde, la diméthylformamide, un alcool, un hydrocarbure, aromatique ou non, un éther, tel le dioxanne ou l'éther diphenylique, ou un mélange de ces solvants.

10 Cette réaction est avantageusement conduite en présence d'une base telle les hydroxydes, les carbonates ou les bicarbonates des métaux alcalins, ou bien un mélange de ces bases.

Les températures les plus adéquates varient entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, et le temps réactionnel est compris entre 1 heure et 24 heures.

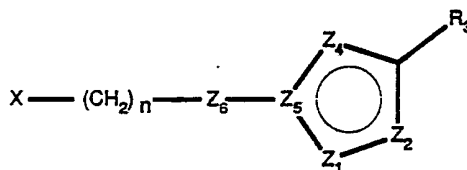
15 METHODE B

On suit la méthode A mais la réaction conduisant à un mélange d'isomères, on réalise en fin de réaction une séparation des composants par des méthodes physiques, telles la distillation, les cristallisations ou les méthodes chromatographiques conventionnelles.

20 METHODE C

Par réaction d'un composé de formule générale IV

25

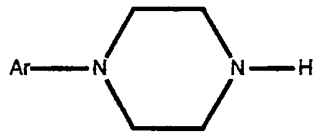


30

(IV)

dans laquelle

35 Z_1 , Z_2 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , R_3 , n et X ont les significations mentionnées précédemment, avec un composé de formule générale V.



5

(V)

dans laquelle

Ar à les significations mentionnées précédemment.

10

La réaction s'effectue en présence d'un solvant adéquat, par exemple le diméthylsulfoxyde, la diméthylformamide, un alcool, un hydrocarbure, aromatique ou non, un éther, tel le dioxanne ou l'éther diphenylique, ou un mélange de ces solvants. Cette réaction est avantageusement conduite en présence d'une base telle les hydroxydes, les carbonates ou les bicarbonates des métaux alcalins, ou bien un mélange de ces bases.

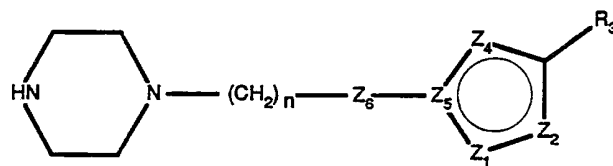
15

Les températures les plus adéquates varient entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, et le temps réactionnel est compris entre 1 heure et 24 heures.

METHODE D

Par réaction d'un composé de formule générale VI

20



25

(VI)

30

dans laquelle

$Z_1, Z_2, Z_4, Z_5, Z_6, R_3,$ et n ont les significations mentionnées précédemment, avec un composé de formule générale VII.

35



(VII)

dans laquelle

Ar et X ont les significations mentionnées précédemment.

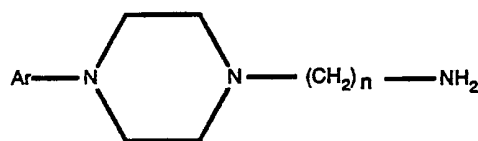
La réaction s'effectue en présence d'un solvant adéquat, par exemple le diméthylsulfoxyde, la diméthylformamide, un alcool, un hydrocarbure, aromatique ou non, un éther, tel le dioxanne ou l'éther diphenylique, ou un mélange de ces solvants. Cette réaction est avantageusement conduite en présence d'une base telle les hydroxydes, les carbonates ou les bicarbonates des métaux alcalins, ou bien un mélange de ces bases.

5 Les températures les plus adéquates varient entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, et le temps réactionnel est compris entre 1 heure et 24 heures.

METHODE E

Par réaction d'un composé de formule générale VIII

10



15

(VIII)

dans laquelle

Ar et n ont les significations mentionnées précédemment, avec le 2,5-diméthoxytétrahydrofurane.

20

La réaction s'effectue en présence d'un solvant adéquat, par exemple le diméthylsulfoxyde, la diméthylformamide, la diméthylacetamide ou l'acide acétique.

Les températures les plus adéquates varient entre 60°C et 120°C et le temps réactionnel est compris entre 5 minutes et 3 heures.

METHODE F

25

Par hydrolyse d'un composé de formule générale I dans laquelle Ar, n, Z₁, Z₂, Z₄, Z₅, Z₆ et R₃ ont les significations mentionnées précédemment et où au moins l'un des substituants R₁, R₂, R₃ et R₄ représente un groupement carboxylate d'alkyle.

30

Cette réaction peut s'effectuer tant en milieu basique, de préférence avec le concours d'une base alcaline telle que l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium, à des températures comprises entre 40°C et 100°C, qu'acide, de préférence avec l'acide chorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide p-toluènesulfonique, à des températures comprises entre 40°C et 100°C.

METHODE G

35

Par réaction d'un composé de formule générale I dans laquelle Ar, n, Z₁, Z₂, Z₄, Z₅, Z₆ et R₃ ont les significations mentionnées précédemment mais où l'un au moins des substituants R₁, R₂, R₃ et R₄ représente un radical carboxylique, avec un radical

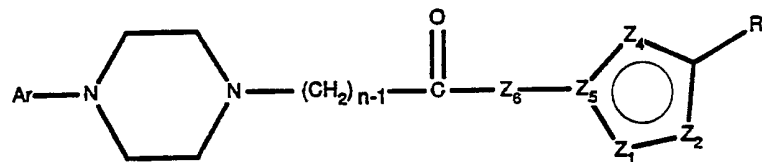
amino ou un radical alkylamino, plus particulièrement l'ammoniac. Cette réaction peut avoir lieu par des méthodes déjà connus dans la littérature tels que l'anhydride mixte ou l'halure d'acide entre d'autres.

La condensation finale avec l'amine s'effectue sans solvant ou en présence d'un solvant adéquat, par exemple: dans un hydrocarbure aromatique tel que le benzène ou le toluène, d'un composé chloré tel que le chlorure de méthylène ou le chloroforme, une cétone, un éther ou une amide telle que la diméthylformamide ou bien des mélanges de ces solvants. De plus, la présence d'une base inorganique telle que le carbonate de sodium ou organique telle que la pyridine ou la triéthylamine, est souhaitable.

Les températures appropriées oscillent entre -10°C et la température d'ébullition du solvant et le temps réactionnel est compris entre 1 heure et 24 heures

10 METHODE H

Par réduction d'un composé de formule générale IX, préparé par une méthode tout à fait semblable à celle de la méthode C,



(IX)

20

dans laquelle

$\text{Ar}, \text{Z}_1, \text{Z}_2, \text{Z}_4, \text{Z}_5, \text{Z}_6, \text{R}_3$ et n ont les significations mentionnées précédemment.

La réaction s'effectue de préférence avec le concours d'un hydrure métallique tel que l'hydrure d'aluminium et de lithium dans un solvant adéquat par exemple un éther tel que le diéthyléther ou le tétrahydrofurane. La température se maintient entre 25° et 40°C pendant l'addition, et entre la température ambiante et la température de reflux du solvant pendant la réaction. Le temps réactionnel est compris entre 1 heure et 24 heures.

30 METHODE I

Par réaction d'un composé basique de formule générale I avec un acide minéral ou organique non toxique dans le sein d'un solvant approprié, qui peut être par exemple un alcool tel que le méthanol, l'éthanol ou l'un quelconque des propanols ou des butanols, un ester tel que l'acétate d'éthyle ou un nitrile tel que l'acétonitrile; et après les techniques habituelles de précipitation, cristallisation, etc. on obtient le sel correspondant.

35 L'acide minéral est choisi, entre d'autres, parmi l'acide chlorhydrique, sulfurique, phosphorique et les sels métalliques d'acide tel que l'hydrogène sulfate de potassium; et l'acide organique choisi parmi les mono, di ou tricarboxyliques, par exemple

les acides: acétique, lactique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, malique, tartarique, citrique, ascorbique, maleique, benzoïque, phenylacétique, cinnamique, salicylique et des acides sulfoniques. On peut former le mono ou di-sel d'acide et ces sels peuvent être en forme hydratée ou non.

Dans les exemples suivants, on indique la préparation de nouveaux dérivés selon l'invention. On décrira également quelques formes d'emploi.

5 Les exemples ci-après, donnés à simple titre d'illustration ne doivent cependant, en aucune façon, limiter l'étendue de l'invention.

METHODE A

Exemple 16

Préparation de 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-benzimidazole.

10 On chauffe à reflux pendant 14 heures un mélange de 6 g (20 mmoles) de 2-[4-(4-bromobutyl)-1-pipérazinyl]-pyrimidine, 2,36 g (20 mmoles) de benzimidazole et 4,1 g (30 mmoles) de carbonate de potassium, dans 60 ml de diméthylformamide. On évapore sous vide, on ajoute du chloroforme, on lave à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium, on évapore sous vide et on obtient 4,8 g de 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-benzimidazole, qu'on peut recristalliser dans de l'éther éthylique, avec un point de fusion de 85-88°C.

15 Les composés identifiés par les exemples 2 à 16, 20, 23, 25 à 31, 36 à 41, 43 et 44 sont obtenus par la même procédure et les données pour leur identification sont exposées dans les tableaux I, II et III

20 METHODE B

Exemples 17 et 18

Préparation de 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-3*H*-imidazo [5,4-*b*]-pyridine et 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazo[4,5-*b*]-pyridine.

25 On suit la méthode A mais avec du 1*H*-imidazo[4,5-*b*]-pyridine comme produit de départ.

On obtient ainsi un mélange de ces deux composants, qu'on sépare par chromatographie préparative à haute pression.

30 Les composés identifiés par les exemples 17 à 19, 21, 22 et 24 sont obtenus par une méthode similaire et les données pour leur identification sont exposées dans le tableau I.

METHODE C

Exemple 35

35 Préparation de 4-chloro-1-[4-(4-phényl-1-pipérazinyl)-butyl]-1*H*-pyrazole.

On chauffe à reflux pendant 24 heures un mélange de 3,56 g (15 mmoles) de N-(4-bromobutyl)-4-chloropyrazole, 2,43 g (15 mmoles) de 1-phénylpipérazine et

2,76 g (20 mmoles) de carbonate de potassium dans 50 ml de diméthylformamide. On évapore sous vide, on ajoute du chloroforme, on lave à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium, on évapore sous vide et on obtient 3,1 g de 4-chloro-1-[4-(4-phenyl-1-pipérazinyl)-butyl]-1*H*-pyrazole, qu'on peut recristalliser dans l'éther éthylique avec un point de fusion de 58-61°C.

5 Les données spectroscopiques pour l'identification de ce produit sont exposées dans le tableau II.

METHODE D

Exemple 1

Préparation de 1-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl]-pyrrole.

10 On chauffe à reflux pendant 5 heures un mélange de 4,14 g (20 mmoles) de 1-[4-(pipérazinyl)-butyl]-pyrrole, 2,29 g (20 mmoles) de 2-chloropyrimidine et 4,1 g (30 mmoles) de carbonate de potassium, dans 60 ml de diméthylformamide. On évapore sous vide, on ajoute du chloroforme, on lave à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium, on évapore sous vide et on obtient 3,3 g de 1-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl]-pyrrole, sous une forme liquide.

15 Les données spectroscopiques pour l'identification de ce produit sont exposées dans le tableau I.

METHODE E

Exemple 1

Préparation de 1-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl]-pyrrole.

20 On chauffe à reflux pendant 1 heure un mélange de 4 g (17 mmoles) de 2-[4-(4-aminobutyl)-1-pipérazinyl]-pyrimidine et 3,3 g de 2,5-diméthoxytétrahydrofurane dans 10 ml d'acide acétique. On verse sur l'eau froide, on neutralise avec de la soude 10%, on extrait du chloroforme, on sèche, on évapore et on obtient 2,2 g de 1-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl]-pyrrole.

25 Les produits des exemples 32 à 34 sont obtenus par la même procédure.

Les données spectroscopiques pour l'identification de ces produits sont exposées dans les tableaux I et II.

METHODE F

Exemple 6

Préparation de 4-carboxy-1-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl]-1*H*-pyrazole.

30 On chauffe à reflux pendant 4 heures un mélange de 4,4 g (12,2 mmoles) de 4-carboxylate d'éthyle-1-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl]-1*H*-pyrazole dans 50 ml de HCl, 2 N. On refroidit avec un bain de glace, on neutralise avec de l'ammoniac et on extrait avec du chloroforme. On obtient ainsi 3,4 g de 4-carboxy-1-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl]-1*H*-pyrazole, avec un point de fusion de 104-105°C.

Les données spectroscopiques pour l'identification de ce produit sont exposées dans le tableau I.

METHODE G

Exemple 5

5 Préparation de 4-carboxamido-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole.

On ajoute lentement 1,1 g (10,3 mmoles) de chloroformiate d'éthyle sur une solution refroidie à 0°C 3,4 g (10,3 mmoles) de 4-carboxy-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole, exemple 6, 1,04 g (10,3 mmoles) de triéthylamine dans 90 ml de diméthylformamide. Après 30 minutes on passe un courant d'ammoniac sec, on laisse en agitation pendant 1 heure à 0°C, on abandonne à température ambiante pendant 2 heures, on filtre, on lave avec de la diméthylformamide, on sèche, on évapore et on obtient 1,5 g de 4-carboxamido-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole, qu'on peut recristalliser dans l'acetone, avec un point de fusion de 124°C.

15

Les données spectroscopiques pour l'identification de ce produit sont exposées dans le tableau I.

METHODE H

Exemple 45

20 Préparation de 1,3-diméthyl-5-{3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-propylamino}-1H-pyrazole.

On met en suspension 0,5g (13 mmoles) de tétrahydrure d'aluminium et de lithium dans 100 ml de tétrahydrofuranne et on ajoute goutte à goutte pendant 30 minutes une solution de 3,9 g (11 mmoles) de 1,3-diméthyl-5-{3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-propionamido}-1H-pyrazole, dans 50 ml de tétrahydrofuranne. On maintient à température ambiante pendant l'addition et ensuite on chauffe à reflux pendant 3 heures. On détruit l'excès d'hydrure d'aluminium et de lithium, on filtre la fraction minérale insoluble, on élimine le tétrahydrofuranne, on dissout avec du chloroforme, on lave à l'eau, on sèche avec du sulfate de sodium anhydre, on évapore à sec et on obtient 3 g (81%) de 1,3-diméthyl-5-{3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-propylamino}-1H-pyrazole.

25

30

Les données spectroscopiques pour l'identification de ce produit sont exposées dans le tableau III.

METHODE I

Exemple 42

35 Préparation du citrate de 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-imidazole.

On dissout 5g de 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole, (exemple 11), dans 50 ml d'alcool éthylique et on ajoute une solution de 3,15 g d'acide citrique monohydrate dans 20 ml d'éthanol. On agite pendant 1 heure et on laisse cristalliser à la température ambiante. On obtient 7,1 g de cristaux de point de fusion 137-138°C qui correspondent au citrate de 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole.

5

Les données spectroscopiques pour l'identification de ce produit sont exposées dans le tableau III.

10

15

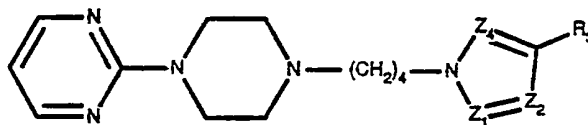
20

25

30

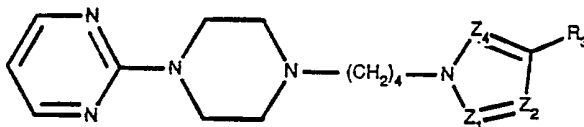
35

TABLEAU I



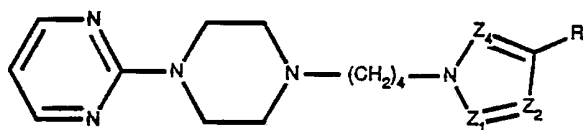
Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₄	R ₃	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
1	CH	CH	CH	H	Huile	2941, 1585, 1547, 1500, 1360, 1260, 983, 724 (film)	CDCl ₃	1,55 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 2,25-2,55 (a.c. 6H); 3,70-4,05 (a.c. 6H); 6,13 (t, J=2,0Hz, 2H); 6,47 (t, J=4,7Hz, 1H); 6,65 (t, J=2,0Hz, 2H); 8,29 (d, J=4,7Hz, 2H)
2	C-CH-CH-CH-CH-C		C-CH-CH-CH-CH-		Huile	2941, 1586, 1547, 1511, 1484, 1402, 1359, 1307, 1260, 983, 750, 723 (film)	CDCl ₃	1,6 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,27-2,45 (a.c. 6H); 3,78 (t, J=5,2Hz, 4H); 4,30 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,43 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,12-7,46 (a.c. 6H); 8,07 (d, J=6,5Hz, 2H); 8,26 (d, J=4,7Hz, 2H)
3	C-CH-CH-CH-CH-C		CH	H	Huile	2940, 1585, 1547, 1510, 1446, 1359, 1259, 983, 741 (film)	CDCl ₃	1,54 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,37 (a.c. 6H); 3,79 (t, J=5Hz, 4H); 4,13 (t, J=6,8Hz, 2H); 6,45 (a.c. 2H); 6,9-7,1 (a.c. 5H); 8,27 (d, J=4,7Hz, 2H)
4	C-CH-CH-CH-CH-C		CPh	Ph	Huile	2942, 1586, 1547, 1502, 1447, 1359, 1261, 984, 789, 757, 702 (film)	CDCl ₃	1,38 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 2,10-2,40 (a.c. 6H); 3,76 (t, J=5Hz, 4H); 4,11 (t, J=7Hz, 2H); 6,41 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,10-7,50 (a.c. 13H); 7,79 (m, 1H); 8,25 (d, J=4,7Hz, 2H)
5	N	CH	CH	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{CNH}_2 \end{array}$	124°C	3337, 3156, 1663, 1601, 1586, 1446, 1360, 980 (KBr)	DMSO-d ₆	1,38 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,3-2,5 (a.c. 6H); 3,69 (m, 4H); 4,14 (t, J=7Hz, 2H); 6,6 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,0 (élargie, 1H); 7,7 (élargie, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 8,35 (d, J=4,6Hz, 2H)
6	N	CH	CH	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{COH} \end{array}$	104-105°C	3100, 2943, 1602, 1587, 1546, 1487, 1440, 1360, 1260, 797 (film)	DMSO-d ₆	1,40 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,23-2,49 (a.c. 6H); 3,0 (élargie, 1H); 3,64 (m, 4H); 4,13 (t, J=7Hz, 2H); 6,6 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,7 (s, 1H); 8,1 (s, 1H); 8,33 (d, J=4,7Hz, 2H)
7	N	CMe	CCF ₃	H	71-75°C	2937, 2856, 1586, 1544, 1496, 1393, 1228, 1177, 1125, 981 (KBr)	CDCl ₃	1,57 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,30-2,55 (a.c. 6H); 3,82 (t, J=5Hz, 4H); 4,10 (t, J=7Hz, 2H); 6,25 (s, 1H); 6,47 (t, J=4,7Hz, 1H); 8,29 (d, J=4,7, 2H)
8	CH	N	CPh	Ph	Huile	2942, 1585, 1547, 1505, 1445, 1360, 1307, 1260, 983, 774, 754, 700 (film)	CDCl ₃	1,55 (m, 4H); 2,16-2,42 (a.c. 6H); 3,71-3,89 (a.c. 6H); 6,47 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,12-7,60 (a.c. 11H); 8,27 (d, J=4,7Hz, 2H)

TABLEAU I (suite)



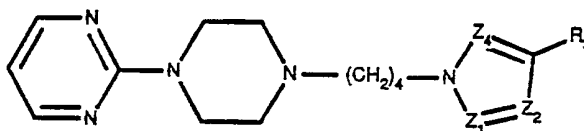
Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₄	R ₃	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN (100 MHz), δ, J=Hz
9	CPh	N	CPh	Ph	Huile	2942, 1585, 1546, 1501, 1445, 1360, 1260, 983, 698 (film)	CDCl ₃	1,55 (m, 4H); 1,95-2,33 (a.c. 6H); 3,69-4,07 (a.c. 6H); 6,47 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,13-7,67 (a.c. 15,H); 8,26 (d, J=4,7Hz, 2H)
10	CMe	N	CPh	Ph	Huile	2942, 1585, 1547, 1500, 1446, 1393, 1260, 983, 760, 698 (film)	CDCl ₃	1,43 (m, 4H); 2,18-2,47 (a.c. 9H); 3,72-3,76 (a.c. 6H); 6,47 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,09-7,39 (a.c. 10H); 8,26 (d, J=4,7Hz, 2H)
11	CMe	N	CCl	Cl	Huile	2942, 1586, 1547, 1500, 1447, 1359, 1259, 1245, 983 (film)	CDCl ₃	1,45-1,84 (a.c. 4H); 2,26-2,57 (a.c. 9H); 3,74-4,05 (a.c. 6H); 6,48 (t, J=4,7Hz, 1H); 8,30 (d, J=4,7Hz, 2H)
12	CET	N	CH	H	Huile	2938, 1585, 1547, 1495, 1446, 1360, 1260, 983, 638 (film)	CDCl ₃	1,34 (t, J=7,1, 3H); 1,66 (m, 4H); 2,31-2,72 (a.c. 8H); 3,77-3,92 (a.c. 6H); 6,47 (t, J=4,7Hz, 1H); 6,87 (d, J=10Hz, 2H); 8,26 (d, J=4,7Hz, 2H)
13	CPh	N	CH	H	Huile	2941, 1585, 1547, 1500, 1446, 1360, 1260, 983, 774, 700 (film)	CDCl ₃	1,45 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 2,19-2,42 (a.c. 6H); 3,77 (t, J=5,1Hz, 4H); 4,01 (t, J=7,3Hz, 2H); 6,47 (t, J=4,7Hz, 1H); 6,94-7,61 (a.c. 7H); 8,27 (d, J=4,7Hz, 2H)
14	CH	N	CH	O -COMe	92-94°C	2800, 1713, 1585, 1544, 1483, 1360, 1223, 1117, 985 (KBr)	CDCl ₃	1,45 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 2,29-2,39 (a.c. 6H); 3,65-3,74 (a.c. 7H); 4,01 (t, J=6,8Hz, 2H); 6,47 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,67 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 8,24 (d, J=4,7Hz, 2H)

TABLEAU I (suite)



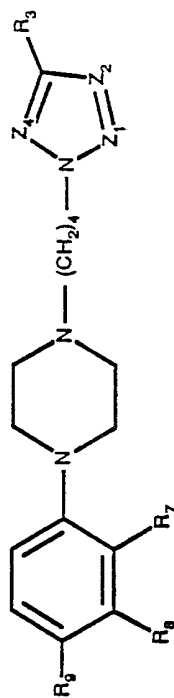
Exemple	Z_1	Z_2	Z_4	R_3	P.F.	IR cm^{-1}	RMN Solvant	1H -RMN (100 MHz), δ , J=Hz
15	CH	N	CH	Ph	105-107°C	2944, 1585, 1548, 1500, 1447, 1360, 1260, 983 (KBr)	DMSO- d_6	1,45 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 2,21-2,45 (a.c. 6H); 3,60-3,75 (a.c. 4H); 4,03 (t, J=6,8Hz, 2H); 6,47 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,21-7,79 (a.c. 7H); 8,25 (d, J=4,7Hz, 2H)
16	CH	N	C-CH=CH-CH=CH-		85-88°C	2944, 1581, 1542, 1488, 1466, 1355, 1259, 741 (KBr)	DMSO- d_6	1,40 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 2,26-2,42 (a.c. 6H); 3,62-3,71 (a.c. 4H); 4,24 (t, J=6,9Hz, 2H); 6,56 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,16-7,26 (a.c. 2H); 7,55-7,70 (a.c. 2H); 8,22-8,34 (a.c. 3H)
17	CH	N	C-N=CH-CH=CH-		104°C	2935, 1578, 1545, 1482, 1443, 1409, 1357, 1256, 982, 751 (KBr)	DMSO- d_6	1,45 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,23-2,50 (a.c. 6H); 3,6 (t, J=4,8Hz, 4H); 4,3 (t, J=7,0Hz, 2H); 6,5 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,25 (d, J=4,7Hz, 1H); 8,05 (d, J=7,9Hz, 1H); 8,30-8,48 (a.c. 4H)
18	CH	N	C-CH=CH-CH=N-		134°C	2944, 2828, 1609, 1582, 1543, 1487, 1460, 1355, 1260, 982, 800 (KBr)	DMSO- d_6	1,42 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,28-2,49 (a.c. 6H); 3,60-3,69 (a.c. 4H); 4,03 (t, J=7,0Hz, 2H); 6,5 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,28 (dd, J=4,7Hz, 1H); 8,07 (d, J=7,9Hz, 1H); 8,29-8,50 (a.c. 4H)
19	N	N	C-CH=CH-CH=CH-		89-90,5°C	2940, 2818, 1590, 1544, 1498, 1360, 1259, 984, 749 (KBr)	DMSO- d_6	1,43 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,24-2,53 (a.c. 6H); 3,66 (t, J=5,1Hz, 4H); 4,75 (t, J=6,8Hz, 2H); 6,60 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,52 (m, 2H); 8,01 (m, 2H); 8,31 (s, 1H); 8,36 (s, 1H)
20	CCl	N	C-CH=CH-CH=CH-		153-145°C	2940, 1583, 1542, 1491, 1466, 1443, 1383, 1264, 1128, 981, 742 (KBr)	DMSO- d_6	1,50 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,20-2,42 (a.c. 6H); 3,67 (m, 4H); 4,28 (t, J=7Hz, 2H); 6,58 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 8,31 (d, J=4,7Hz, 2H)

TABLEAU I (suite)



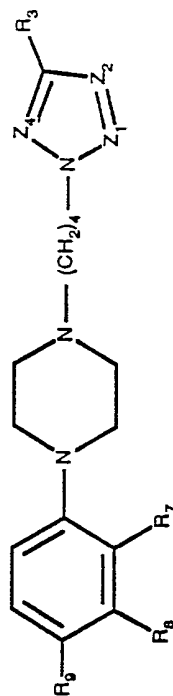
Exemple	Z ₁	Z ₄	R ₃	Z ₂	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
21	CH			N	82-84°C	2945, 1583, 1544, 1492, 1356, 1260, 983, 799 (KBr)	CDCl ₃	1,55 (m, 2H); 1,94 (m, 2H); 2,30-2,48 (a.c. 6H); 3,75-3,85 (a.c. 4H); 4,16 (t, J=7Hz, 2H); 6,45 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,34 (dd, J=9Hz, J'=2Hz, 1H); 7,70 (d, J=9Hz); 7,87 (d, J=2Hz, 1H); 8,27 (d, J=4,7Hz, 2H)
22	CH			N	91-93°C	2945, 1585, 1543, 1490, 1350, 1260, 983, 799 (KBr)	CDCl ₃	1,55 (m, 2H); 1,94 (m, 2H); 2,30-2,48 (a.c. 6H); 3,75-3,85 (a.c. 4H); 4,16 (t, J=7Hz, 2H); 6,45 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,16 (dd, J=9Hz, J'=2Hz, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,83 (d, J=9Hz, 1H); 7,87 (d, J=2Hz, 1H); 8,27 (d, J=4,7Hz, 2H)
23	CH	N	H	N	69-71°C	2942, 1582, 1546, 1458, 1448, 1360, 1261, 1138, 1011, 983, 680 (KBr)	CDCl ₃	1,55 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,32-2,51 (a.c. 6H); 3,81 (t, J=5,1Hz, 4H); 4,21 (t, J=7,0Hz, 2H); 6,47 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,29 (d, J=4,7Hz, 2H)
24	N	N	-CH=CH-CH=CH-C		97,4-98,2°C	2946, 2863, 2823, 1585, 1547, 1483, 1358, 1256, 982, 799, 761 (KBr)	DMSO-d ₆	1,34-1,56 (m, 2H); 1,97-2,13 (m, 2H); 2,18-2,48 (a.c. 6H); 3,65 (t, J=5,3Hz, 4H); 4,75 (t, J=6,8Hz, 2H); 6,56 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,40 (dd, J=6,5Hz, J'=3,1Hz, 2H); 7,90 (dd, J=6,6Hz, J'=3,3Hz, 2H); 8,28 (s, 1H); 8,33 (s, 1H)
25	CMe		C-CH=CH-CH=CH-	N	101-102°C	2938, 2820, 1583, 1542, 1494, 1405, 1357, 1258, 983, 798, 744 (KBr)	CDCl ₃	1,56-1,93 (a.c. 4H); 2,30-2,47 (a.c. 6H); 2,58 (s, 3H); 3,79 (t, J=5,2Hz, 4H); 4,10 (t, J=7,3Hz, 2H); 6,43 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,22 (m, 3H); 7,67 (m, 1H); 8,26 (d, J=4,7Hz, 2H)
26	CH			N	105-106°C	2946, 1584, 1542, 1491, 1466, 1362, 1262, 983, 800, 742 (KBr)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,25-2,43 (a.c. 12H); 3,76 (t, J=5,0Hz, 4H); 4,07 (t, J=7,0Hz, 2H); 6,40 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,23 (d, J=4,7Hz, 2H)

TABLEAU II



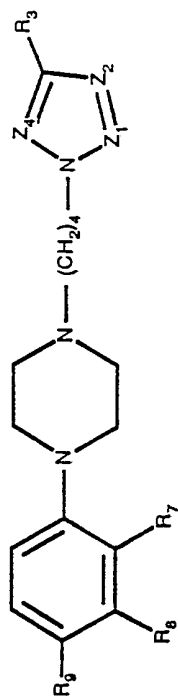
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	R ₇	R ₈	R ₉	P. F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
27	N	CH	Cl	CH	H	H	MeO-	76-77°C	2833, 1511, 1448, 1247, 1029, 979, 824 (KBr)	DMSO-d ₆	1,43(m,2H); 1,78(m,2H); 1,71-2,48(a.c. 6H); 2,93-3,02(m,4H); 3,67(s,3H); 4,09(t, J=6,8Hz,2H); 6,83(s,4H); 7,52(s,1H); 7,98(s,1H)
28	CMe	N	Cl	CCl	H	H	MeO-	73-75°C	2940, 2818, 1512, 1457, 1245, 1183, 1036, 826 (KBr)	DMSO-d ₆	1,33-1,87(a.c. 4H); 2,32(s,3H); 2,41-2,51(a.c. 6H); 2,82-3,0(m,4H); 3,67(s,3H); 3,93(t, J=7,2Hz,2H); 6,83(s,4H)
29	N	CH	Cl	CH	MeO-	H	H	Huile	2941, 2816, 1500, 1450, 1241, 749, (film)	DMSO-d ₆	1,39(m,2H); 1,77(m,2H); 2,22-2,45(a.c. 6H); 2,92(m,4H); 3,76(s,3H); 4,07(t, J=6,0Hz,2H); 6,87(m,4H); 7,51(s,1H); 7,95(s,1H)
30	CMe	N	Cl	CCl	MeO-	H	H	82-83°C	2943, 2820, 1502, 1405, 1241, 1030, 746 (KBr)	DMSO-d ₆	1,43-1,60(a.c. 4H); 2,33(s,3H); 2,40-2,50(a.c. 6H); 2,95(m,4H); 3,76(s,3H); 3,93(t, J=7,0Hz,2H); 6,89(m,4H)
31	N	CH	Cl	CH	H	MeO-	H	Huile	2943, 2820, 1601, 1578, 1496, 1451, 1203, 1171, 970 (film)	CDCl ₃	1,52(m,2H); 1,85(m,2H); 2,28-2,56(a.c. 6H); 3,16(m,4H); 3,7(s,3H); 4,05(t, J=7,0Hz,2H); 6,4(m,3H); 7,15(m,1H); 7,34(s,1H); 7,40(s,1H)

TABLEAU II (suite)



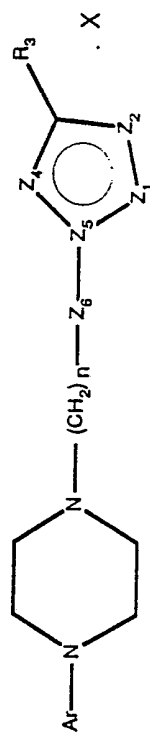
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	R ₇	R ₈	R ₉	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN (100 MHz), δ, J=Hz
32	CH	CH	H	CH	H	H	MeO-	Huile	2943, 2815, 1512, 1455, 1244, 1037 823, 724 (film)	CDCl ₃	1,50-1,80 (a.c. 4H); 2,31-2,61 (a.c. 6H); 3,06 (m, 4H); 3,74 (s, 3H); 3,81 (t, J=7,0Hz, 2H); 6,1 (m, 2H); 6,6 (m, 2H); 6,84 (s, 4H)
33	CH	CH	H	CH	MeO-	H	H	Huile	2940, 2814, 1500, 1451, 1281, 1241, 1028, 743, 723 (film)	CDCl ₃	1,50-1,85 (a.c. 4H); 2,33-2,66 (a.c. 6H); 3,10 (m, 4H); 3,84-3,96 (a.c. 5H); 6,12 (t, J=2Hz, 2H); 6,65 (t, J=2Hz, 2H); 6,93 (m, 4H)
34	CH	CH	H	CH	H	H	H	Huile	2943, 2817, 1600, 1501, 1235, 759, 723, 692 (film)	CDCl ₃	1,41-1,89 (a.c. 4H); 2,37 (t, J=7,3Hz, 2H); 2,50-2,60 (a.c. 4H); 3,18 (m, 4H); 3,89 (t, J=6,9Hz, 2H); 6,13 (t, J=2,0Hz, 2H); 6,64 (t, J=2,0Hz, 2H); 6,83-7,33 (a.c. 5H)
35	N	CH	Cl	CH	H	H	H	58-61°C	2942, 2819, 1600, 1500, 1450, 1381, 1311, 1240, 1140, 966, 756 (KBr)	CDCl ₃	1,47 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,35 (t, J=7,2Hz, 2H); 2,52 (m, 4H); 3,16 (m, 4H); 4,04 (t, J=6,8Hz, 2H); 6,75-6,94 (a.c. 3H); 7,16 (s, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,35 (d, J=7,4Hz, 2H)
36	CMe	N	Cl	CCl	H	H	H	Huile	2944, 2819, 1600, 1532, 1503, 1453, 1404, 1244, 1143, 759, 692 (film)	CDCl ₃	1,43-1,87 (a.c. 4H); 2,33 (s, 3H); 2,38-2,60 (a.c. 6H); 3,17 (m, 4H); 3,83 (t, J=7Hz, 2H); 6,9 (a.c. 3H); 7,24 (m, 2H)

TABLEAU II (suite)



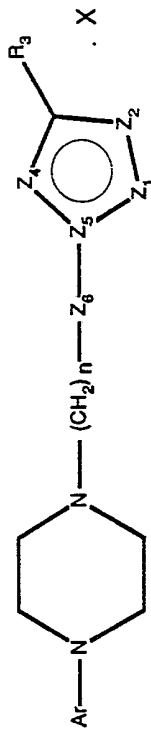
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	R ₇	R ₈	R ₉	P. F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN (100 MHz), δ, J=Hz
37	N	CH	Cl	CH	Cl	H	H	Huile	2943, 2817, 1587, 1480, 1443, 1231, 1040, 971, 751, 612 (film)	DMSO-d ₆	1,40 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,2-2,6 (a.c. 6H); 2,95 (m, 4H); 4,08 (t, J=6,5 Hz, 2H); 6,95-7,41 (a.c. 4H); 7,50 (s, 1H); 7,97 (s, 1H)
38	CMe	N	Cl	CCl	Cl	H	H	89-91°C	2936, 2818, 1587, 1531, 1480, 1359, 1243, 1229, 1036, 1016 (KBr)	CDCl ₃	1,3-1,8 (a.c. 4H); 2,33 (s, 3H); 2,35-2,70 (a.c. 6H); 2,96 (m, 4H); 3,94 (t, J=7,2 Hz, 2H); 6,90-7,50 (a.c. 4H)
39	N	CH	Cl	CH	H	Cl	H	Huile	2944, 2820, 1594, 1564, 1487, 1451, 1433, 1384, 1239, 987, 980 (film)	CDCl ₃	1,3-1,70 (m, 2H); 1,70-2,10 (m, 2H); 2,39 (T, J=7,4 Hz, 2H); 2,59 (m, 4H); 3,17 (m, 4H); 4,09 (t, J=7,4 Hz, 2H); 6,7-6,9 (a.c. 3H); 7,15 (t, J=8.0 Hz, 1H) 7,37 (s, 1H); 7,4 (s, 1H)

TABLEAU III



Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₄	Z ₅	Z ₆	R ₃	n	X	Ar	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN (100 MHz), δ, J=Hz
40	N	CH	CH	N	CH ₂	H	3	-		Huile	2943, 2812, 1525, 1509, 1469, 1455, 1282, 1137, 751 (film)	CDCl ₃	1,52(m,2H); 1,91(m,2H); 2,30-2,60(a.c. 6H); 3,08(m,4H); 4,15(t, J=7Hz, 2H); 6,22(t, J=2Hz, 1H); 6,64(d, J=1,4Hz, 1H); 6,76(d, J=1,4Hz, 1H); 7,38(d, J=2Hz, 1H); 7,48(d, J=2Hz, 1H)
41	N	CH	CH	N	CH ₂	Cl	1	-		Huile	2942, 2819, 1594, 1500, 1450, 1241, 1026, 971, 750 (film)	CDCl ₃	2,70-2,73(a.c. 4H); 2,87(t, J=6,5Hz, 2H); 3,05-3,10(a.c. 4H); 3,86(s, 3H); 4,25(t, J=6,5Hz, 2H); 6,85-7,1(a.c. 4H); 7,41(s, 1H); 7,52(s, 1H)
42	CMe	N	CCl	N	CH ₂	Cl	3	citrate		137-138°C	1713, 1618, 1590, 1552, 1511, 1436, 1372, 1247, 1214 (KBr)	DMSO-d ₆	1,51-1,71(a.c. 4H); 2,32(s, 3H); 2,54-2,74(a.c. 10H); 3,72-3,98(a.c. 6H); 6,64(t, J=4,6Hz, 2H); 8,36(d, J=4,6Hz, 2H); 9,75(a.c. 4H)

TABLEAU III (suite)



Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₄	Z ₅	Z ₆	R ₃	n	X	Ar	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN (100 MHz), δ, J=Hz
43	N	CH	CH	N	CH ₂	Cl	3	-		Huile	2943, 2815, 1493, 1451, 1423, 1383, 1307, 1261, 970, 739, 613 (film)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,45 (t, J=7, 2Hz, 2H); 2,60 (t, J=4, 7Hz, 4H); 3,53 (t, J=5, 0Hz, 4H); 4,07 (t, J=7, 0Hz, 2H); 7,35 (m, 4H); 7,85 (m, 2H)
44	CMe	N	CCL	N	CH ₂	Cl	3	-		Huile	2944, 2816, 1533, 1493, 1422, 1380, 1280, 1246, 1139, 1017, 754, 665 (film)	CDCl ₃	1,55-1,85 (a.c. 4H); 2,34-2,49 (a.c. 5H); 2,62 (t, J=4, 7Hz, 4H); 3,53 (t, J=5, 0Hz, 4H); 3,84 (t, J=7, 0Hz, 2H); 7,37 (m, 2H); 7,83 (m, 2H)
45	NMe	N	CH	C	NH	CH ₃	3	-		Huile	3230, 2942, 2819, 1570, 1500, 1450, 1241, 750 (film)	CDCl ₃	1,77 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,34-2,63 (a.c. 6H); 3,05-3,15 (a.c. 6H); 3,54 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 4,97 (élargie, 1H); 5,21 (s, 1H); 6,91 (m, 4H)

ACTIVITE BIOLOGIQUEACTIVITE ANXIOLITIQUE ET/OU TRANQUILLISANTE

On démontre pour quelques exemples l'activité sur le système nerveux central, et plus précisément leur activité anxiolytique et tranquillisante, au moyen du test de la réponse d'évituation conditionnée, d'après la méthode de J.S. New et cols (J.S. New, J.P. Yevich, M.S. Eison, D.P. Taylor, A.S. Eison, L.A. Riblet, C.P. Van der Maelen, D.L. Temple, J. Med. Chem. 1986, 29, 1476).

Dans ce test, on utilise des rats Wistar, mâles, de 200 grammes de poids, entraînés pour sauter une barrière dans une cage d'évituation et d'issue (shuttle box) (Letica, référence LI 910 et LI 2700) dans les 30 secondes suivantes à leur introduction dans la cage.

Les produits à activité anxiolytique ou tranquillisante suppriment la réponse d'évituation conditionnée.

Entraînement: premier jour: 11 essais, à intervalles de 3 minutes. Electrochoc sur les pattes, à 30 secondes (5 mA, 0,1 s, 10 s).

Deuxième et troisième jours: 2 essais par jour, uniquement avec les rats sélectionnés [somme des ponctuations du premier jour (excepté le premier essai)>14]

Jour de l'essai: Groupes formés par des rats sélectionnés. Administration orale du produit ou du véhicule 45 minutes avant le début de l'étude.

Dans le Tableau IV on résume les résultats obtenus pour quelques produits.

Compte-tenu de leurs propriétés pharmacodynamiques, des dérivés 1-{4-[4-(2-aryl (ou hétéroaryl)-1-pipérazinyl)-butyl]-1H-azoles, selon l'invention, peuvent être utilisés de façon satisfaisante en thérapeutique humaine et animale, en particulier dans le traitement des troubles du système nerveux central, et plus particulièrement pour le traitement de l'anxiété ou comme tranquillisants.

En thérapeutique humaine, la dose d'administration est bien sûr fonction de la gravité de la maladie. Elle sera généralement comprise entre environ 5 et environ 100 mg/jour. Les dérivés de l'invention seront, par exemple, administrés sous forme de comprimés, de solutions ou suspensions, ou bien de gélules.

TABLEAU IV

INHIBITION DE LA REPONSE D'EVITATION CONDITIONNEE

Exemple	Activité % (D = 80 mg/kg,po)	D.E.50 (mg/kg,po)
1	94	32.4
2	37	-
3	74	42.8
4	30	-
5	68	33.5
6	57	44.3
7	74	29.0
8	29	-
9	8	-
10	38	-
11	82	24.5
12	46	-
13	70	17.1
14	38	-
15	73	28.0
16	100	6.1
17	86	21.9
18	91	25.6
19	99	-
20	77	15.4
21	100	9.3
22	100	9.1
23	100	6.3
24	87	-

TABLEAU IV (suite)

INHIBITION DE LA REPONSE D'EVITATION CONDITIONNEE

Exemple	Activité % (D = 80 mg/kg,po)	D.E. 50 (mg/kg,po)
25	52	61.7
26	88	34.5
27	88	-
28	75	37.5
29	100	8.9
30	95	12.8
31	100	20.8
32	83	50
33	99	23.9
34	96	23.7
35	100	20.7
36	76	42
37	86	29.5
38	78	-
39	100	-
40	28	-
41	52	-
42	82	24.5
43	100	-
44	95	-
45	100	-
Buspirone	99	17.2
Ipsapirone	98	26.1

INHIBITION DU SYNDROME D'ABSTINENCE

On utilise le test de la boîte claire/boîte obscure, décrit par B. Costall et al. (*J. Phar. Pharmacol.*, 1988, 40: 494-500). On place la souris dans la zone claire d'une boîte divisée en deux compartiments, un très illuminé, boîte claire, et l'autre peu illuminé, boîte obscure.

- 5 1) On compte le nombre de fois que la souris se dresse sur les pattes arrières dans chaque compartiment pendant 5 minutes (voir colonne 1 du tableau V).
- 2) L'activité dans chaque compartiment est donnée par le comptage du nombre de croisements par les carreaux qui constituent les divisions de chaque compartiment (voir colonne 2 du tableau V).
- 10 3) On mesure le temps passé dans la boîte obscure pendant les 5 minutes du comptage (voir colonne 3 du tableau V).
- 4) On détermine la latence initiale, c'est-à-dire le temps passé depuis que l'on place l'animal dans la boîte claire, au début de l'essai, jusqu'à son entrée dans la boîte obscure (voir colonne 4 du tableau V).

15 On détermine le comportement anxiolitique ou anxiogénique des souris au cours des différentes périodes du traitement, en le comparant toujours avec celui d'un groupe d'animaux de contrôle n'ayant subi aucun traitement.

Traitements et schéma expérimental

- 20 1) Dépendance d'un traitement déterminé (Diazépam, cocaïne, alcool ou nicotine) moyennant l'administration quotidienne pendant une période de 7 ou de 14 jours. Ce traitement provoque une réponse anxiolitique (l'activité et le temps de présence dans la boîte claire augmentent).

Dosages:

- | | |
|----|---|
| 25 | Diazépam: 10 mg/kg i.p., 2 fois par jour pendant 7 jours. |
| | Cocaïne: 1 mg/kg i.p., pendant 14 jours. |
| | Alcool: administré au 8% poids/volume dans l'eau de boisson pendant 14 jours. |
| | Nicotine: 0.1 mg/kg i.p., 2 fois par jour pendant 7 jours. |

- 30 2) Arrêt du traitement, ce qui en 24 heures provoque un syndrome d'abstinence, qui se manifeste comme une réponse anxiogénique (augmente l'activité et la présence dans la boîte obscure).
- 35 3) D'autres groupes différents reçoivent en plus du Diazépam, cocaïne, alcool ou nicotine, un traitement concomitant avec des produits objets de la présente invention, et à titre de comparaison avec la Buspirone ou l'Ipsapirone. On retire également à ces groupes le traitement au Diazépam, cocaïne, alcool ou nicotine et on observe aussi la réponse au bout de 24 heures.

Le produit décrit et les doses testées ont été: 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole citrate.

(Exemple 42): 1 µg/kg p.o. 2 fois par jour.

Les résultats observés ont été consignés dans les tableaux ci-après (V).

5 Les réponses obtenues avec le produit objet de la présente invention ont été les suivantes:

Le dérivé de l'exemple 42 inhibe le syndrome d'abstinence, qui se manifeste comme une réponse anxiogénique, induit par le diazépam, la cocaïne, l'alcool et la nicotine, et de plus il maintient une réponse anxiolitique significative lorsqu'on arrête l'administration du diazépam, de la cocaïne, de l'alcool ou de la nicotine.

10 La buspirone maintient le syndrome d'abstinence, qui se manifeste par une réponse anxiogénique, induit par le diazépam et la cocaïne. Cependant, lorsqu'on arrête le traitement avec l'alcool et la nicotine, il ne subsiste plus de syndrome d'abstinence. i.e. d'anxiogénèse. La buspirone inhibe uniquement de façon significative quelques paramètres de réponse anxiogénique après l'arrêt du traitement avec l'alcool.

15 L'ipsapirone maintient le syndrome d'abstinence, qui se manifeste par une réponse anxiogénique induit par le diazépam, la cocaïne et la nicotine. L'ipsapirone inhibe le syndrome d'abstinence, qui se manifeste sous la forme d'une réponse anxiogénique, induit par l'alcool.

20

25

30

35

TABLEAU V

EFFET D'UN TRAITEMENT DE COCAINE A LONG TERME ET ARRET, INHIBITION DU SYNDROME D'ABSTINENCE AVEC LE PRODUIT CORRESPONDANT A L'EXEMPLE 42

TRAITEMENT	REDRESSEMENTS EN 5 MIN.		ACTIVITE EN 5 MIN.		TEMPS EN BOITE	LAT.
	C	O	C	O	O	C - O
Contrôle	25	87	30	94	60	10
Cocaïne	60 *	38 *	68 *	30 *	30 *	18 *
Coca. + arrêt 24 h	7 +	122 +	10 +	149 +	83 +	2 +
Coca. + arrêt 24 h + Ex. 42	86 o *	20 o *	92 o *	23 o *	30 o *	26 o *
Coca. + arrêt 24 h + Buspirone	10 +	98 +	18 +	90 +	70 +	2 +
Coca. + arrêt 24 h + Ipsapirone	11 +	89 +	18 +	85 +	62 +	8 +

* : p 0.001 (anxiolyse)

+ : p 0.001 (anxiogénèse)

o : p 0.001 (réversion de l'anxiogénèse)

C - O : Claire - obscure

TABLEAU V (suite)

EFFET D'UN TRAITEMENT DE DIAZEPAM A LONG TERME ET ARRET, INHIBITION DU SYNDROME D'ABSTINENCE AVEC LE PRODUIT CORRESPONDANT A L'EXEMPLE 42

TRAITEMENT	REDRESSEMENTS EN 5 MIN.		ACTIVITE EN 5 MIN.		TEMPS EN BOITE	LAT.
	C	O	C	O	O	C - O
Contrôle	22	83	36	93	58	12
Diazépan	70 *	25 *	73 *	24 *	25 *	27 *
Diaz. + arrêt 24 h	5 +	146 +	5 +	164 +	80 +	1.8 +
Diaz. + arrêt 24 h + Ex. 42	85 o *	17 o *	96 o *	19 o *	36 o *	28 o *
Diaz. + arrêt 24 h + Buspirone	9 +	88 +	12 +	100 +	72 +	2 +
Diaz. + arrêt 24 h + Ipsapirone	15 +	82 +	17 +	88 +	90 +	8 +

* : p 0.001 (anxiolyse)
+ : p 0.001 (anxiogénèse)
o : p 0.001 (réversion de l'anxiogénèse)
C - O : Claire - obscure

TABLEAU V (suite) .

EFFET D'UN TRAITEMENT DE ALCOOL A LONG TERME ET ARRET, INHIBITION DU SYNDROME D'ABSTINENCE AVEC LE PRODUIT CORRESPONDANT A L'EXEMPLE 42

TRAITEMENT	REDRESSEMENTS EN 5 MIN.		ACTIVITE EN 5 MIN.		TEMPS EN BOITE O	LAT. C - O
	C	O	C	O		
Contrôle	22	94	30	102	59	11
Alcool	72 *	22 *	80 *	28 *	28 *	28 *
Alcool + arrêt 24 h	5 +	147 +	6 +	167 +	84 +	2 +
Alcool + arrêt 24 h + Ex. 42	86 o *	17 o *	97 o *	23 o *	26 o *	20 o *
Alcool + arrêt 24 h + Buspirone	18 o	80 o	15	75 o	62	7
Alcool + arrêt 24 h + Ipsapirone	21 o	75 o	36 o	80 o	35 o	10 o

* : p 0.001 (anxiolyse)
+ : p 0.001 (anxiogénèse)
o : p 0.001 (réversion de l'anxiogénèse)
C - O : Claire - obscure

TABLEAU V (suite)

EFFET D'UN TRAITEMENT DE NICOTINE A LONG TERME ET ARRET, INHIBITION DU SYNDROME D'ABSTINENCE AVEC LE PRODUIT CORRESPONDANT A L'EXEMPLE 42

TRAITEMENT	REDRESSEMENTS EN 5 MIN.		ACTIVITE EN 5 MIN.		TEMPS EN BOITE	LAT.
	C	O	C	O	O	C - O
Contrôle	22	83	36	93	58	12
Nicotine	66 *	23 *	70 *	25 *	25 *	26 *
Nic. + arrêt 24 h	10 +	125 +	14 +	147 +	78 +	2 +
Nic. + arrêt 24 h + Ex. 42	90 o *	18 o *	102 o *	20 o *	29 o *	23 o *
Nic. + arrêt 24 h + Buspirone	12	80	20	85	65	8
Nic. + arrêt 24 h + Ipsapirone	9 o	84 o	18 o	98 o	70 o	3 o

* : p 0.001 (anxiolyse)
+ : p 0.001 (anxiogénèse)
o : p 0.001 (réversion de l'anxiogénèse)
C - O : Claire - obscure

Les dérivés de formule générale I selon l'invention sont donc utiles comme substances actives de médicaments destinés au traitement de troubles associés au syndrome d'abstinence qui se manifeste en particulier sous la forme d'une réponse anxiogénique, induit par la suppression brusque d'un traitement prolongé avec des benzodiazépines telles que le diazépam, la cocaïne l'alcool et/ou la nicotine.

5 En thérapeutique humaine, la dose d'administration est bien sûr fonction de la gravité du syndrome.

Elle sera généralement comprise entre environ 5 et environ 100 mg/jour.

ACTIVITE ANTIHYPERTENSIVE

10 On démontre pour quelques exemples l'activité sur le système cardiovasculaire en particulier leur activité antihypertensive. Cette activité est manifestée par la protection des animaux devant la mort induite par une injection intraveineuse de norepinefrine, laquelle produit une crise hypertensive aux rats.

Test de l'antagonisme de la norepinefrine chez le rat

15 On démontre l'activité antihypertensive au moyen du test décrit par P.A.J. Janssen et cols. (P.A.J. Janssen, C.J.E. Niemegeers, K.H.L. Schellekens, F.J. Verbruggen et J.M. Van Nueten, Arzneim. Forsch., 1963, 13, 205).

Dans ce test, on utilise des rats Wistar, mâles, de 200 grammes de poids. On administre le produit à étudier par voie intrapéritonéale et après 2 heures on administre 1,25 mg/kg (i.v.) de norepinefrine. Ce traitement provoque la mort des animaux contrôlé.

20 La dose initiale d'administration dans ces études est 40 mg/kg (i.p.).

On détermine la DE-50 des produits les plus actifs et on résume les résultats obtenus dans le tableau VI.

25

30

35

ACTIVITE ANTIHYPERTENSIVE ANTAGONISTE DE LA NOREPINEFRINE

Exemple	Activité % (D = 40 mg/kg, ip)	D.E. 50 (mg/kg, ip)
1	0	-
2	0	-
3	25	-
4	0	-
5	0	-
6	75	31.7
7	0	-
8	0	-
9	0	-
10	0	-
11	0	-
12	0	-
13	0	-
14	0	-
15	0	-
16	0	-
17	0	-
18	100	3.97
19	0	-
20	0	-
21	0	-
22	0	-
23	50	-
24	50	-

TABLEAU VI (suite)

ACTIVITE ANTIHYPERTENSIVE ANTAGONISTE DE LA NOREPINEFRINE

Exemple	Activité % (D = 40 mg/kg, ip)	D.E. 50 (mg/kg, ip)
25	25	-
26	0	-
27	0	-
28	100	14
29	100	0.46
30	100	0.18
31	100	8.9
32	0	-
33	100	2.23
34	100	10
35	100	4.1
36	100	7.6
37	100	1.9
38	100	1.3
39	0	-
40	0	-
41	75	5
42	0	-
43	66	-
44	100	-
45	100	2.8
Clonidine	100	1.58
Tolazoline	100	2.97

ACTIVITE SUR L'AMELIORATION DE LA COGNITION

On démontre pour l'exemple 42 l'activité sur l'amélioration de la cognition :

On étudie l'influence de ce produit sur le processus d'accoutumance des souris dans le test de la boîte claire/obscurité décrit par J.M. Barnes et cols. (Pharmacol. Biochem. Behav., 1990, 35, 955-962). On étudie d'un côté l'effet sur l'apprentissage (la vitesse d'accoutumance) et d'un autre côté la capacité de blocage des effets contraires produits par l'escopolamine.

On place la souris dans la zone claire d'une boîte divisée en deux compartiments, un très illuminé, boîte claire, et l'autre peu illuminé, boîte obscure.

- 1) On compte le nombre de fois que la souris se dresse sur les pattes arrières dans chaque compartiment pendant 5 minutes. (voir colonne 1 du tableau ci-après)
- 2) L'activité dans chaque compartiment est donnée par le comptage du nombre de croisements par les carreaux qui constituent les divisions de chaque compartiment. (voir colonne 2 du tableau ci-après)
- 3) On mesure le temps passé dans la boîte obscure pendant les 5 minutes du comptage. (voir colonne 3 du tableau ci-après)
- 4) On détermine la latence initiale, c'est-à-dire le temps passé depuis que l'on place l'animal dans la boîte claire, au début de l'essai, jusqu'à son entrée dans la boîte obscure. (voir colonne 4 du tableau ci-après)

On administre aux animaux témoins deux traitements de véhicule par jour. On administre aux animaux traités avec le composé 42 deux doses par jour de 0.00001 ng/kg, po. de ce produit. La même opération est répétée journalièrement pendant 5 jours.

Les animaux apprennent à rester plus de temps dans la boîte obscure et à s'y rendre plus rapidement.

Au sixième jour on administre de l'escopolamine (2 x 0,25 mg/kg, ip). Avec ce traitement les animaux du groupe témoin "oublient" le comportement appris consistant à rester plus de temps dans la boîte obscure.

Au septième jour ils recupèrent l'habitude apprise.

Le traitement avec un produit qui améliore la cognition fait que:

- 1) Le comportement appris est amélioré, l'apprentissage est fait plus rapidement et le temps de résidence dans la boîte obscure augmente.
- 2) La réversion de l'apprentissage produite par l'escopolamine est totalement bloquée.

Les données obtenues sont résumées dans le tableau VII. Elles démontrent que le composé 42 a une activité d'amélioration de la cognition, étant donné que ce composé améliore le processus de l'apprentissage et bloque les effets de l'escopolamine.

Le piracetam essayé sous les mêmes conditions n'a aucune activité.

TABLEAU VII

INFLUENCE DE L'EXEMPLE 42 (0.00001 ng/Kg, PO, DEUX FOIS PAR JOUR) SUR LE PROCESSUS D'ACCOUTUMANCE CHEZ LA SOURIS DETERMINE PAR LE TEST DE LA BOITE CLAIRE/OBSCURE.

JOUR DE TRAITEMENT	REDRESSEMENTS EN 5 MIN.		ACTIVITE EN 5 MIN		TEMPS EN BOITE		LATENCE	
	TEMPOIN C - O	EXEMPLE 42 C - O	TEMPOIN C - O	EXEMPLE 42 C - O	TEMPOIN O	EXEMPLE 42 O	TEMPOIN C - O	EXEMPLE 42 C - O
1	22 72	23 79	34 79	36 82	60	60	11	11
2	26 76	10 147	36 83	11 167	61	80	12	2
3	24 74	8 156	34 78	10 179	60	79	11	2
4	9 147	9 161	12 167	9 183	80	83	2	1.5
5	9 138	11 151	12 171	12 176	79	82	2.5	1
6 (*)	59 38	10 172	67 30	14 181	27	81	21	1.5
7	8 154	8 181	13 163	8 187	81	83	2.5	1

(*) 2 traitements préalables avec de l'escopolamine (0.25 mg/kg, ip)
 * p < 0.001 (amélioration de l'apprentissage, comparé avec le jour 1)
 + p < 0.001 (réversion du procès d'accoutumance produit par l'escopolamine)
 o p < 0.001 (inhibition de l'effet de l'escopolamine)
 C - O : Claire - obscure

ACTIVITE ANTIDEPRESSIVE

On démontre l'activité antidépressive pour l'exemple 42. On utilise le test de comportement désespéré chez la souris décrit par R.D. Porsolt et cols. (Arch. Int. Pharmacodyn., 1977, 229, 327-336).

5 Les animaux sont placés, pendant 6 minutes, dans un cylindre contenant de l'eau, dont ils ne peuvent pas s'échapper. On mesure, en groupes de 10 souris par dose testée, la durée de l'immobilité entre les minutes 2ème et 5ème.

10 Le produit étudié est administré par voie i.p. 1 heure avant le test. Dans ce test on explique l'immobilité des animaux comme produite par leur état dépressif conséquence d'être mis face à une situation adverse et insoluble dans un environnement hostile comme l'eau.

Les antidépresseurs réduisent cette immobilité.

Dans notre essai on a utilisé l'imipramine (30 mg/kg,ip) comme produit de référence.

15 Les résultats démontrent que le composé 42 a une activité antidépressive puis qu'il réduit significativement le temps d'immobilité du groupe témoin.

20

Produit	Doses (mg/kg, ip)	Temps d'immobilité (secondes)
Témoin	-	118
Exemple 42	1	64 (p < 0.05)
Imipramine	30	71 (p < 0.05)

25

30

35

On indiquera ci-après, à titre d'exemples, deux formes galéniques particulières des dérivés objet de la présente invention.

Exemple de formule par comprimé

	Composé 42	5 mg
	Lactose	60 mg
5	Cellulose microcristalline	25 mg
	Povidone	5 mg
	Amidon prégélatinisé	3 mg
	Dioxyde de silice colloïdale	1 mg
	Stearate de magnésium	1 mg
10	Poids comprimé	<hr/> 100 mg

Exemple de formule par gélule

	Composé 42	10 mg
15	Glycéride polyoxyéthylénée	135 mg
	Béhénate de glycérine	5 mg
	excipient: gélatine molle q.s.	<hr/> 150 mg

20

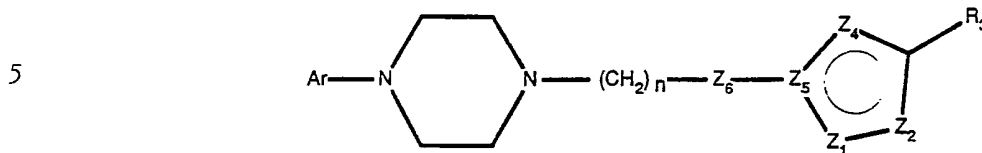
25

30

35

REVENDEICATIONS

1. Nouveaux composés hétérocycliques caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I



10

(I)

dans laquelle

Ar représente un radical aromatique azoté ou non, choisi parmi les aryles différemment substituées, la 2-pyrimidine, le 2-N-méthylimidazole et le 3-(1,2-benzisotiazole)

15

n peut avoir les valeurs 1 à 6

Z₁ représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué ou non qu'on peut représenter par: C-R₁

Z₂ représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué ou non qu'on peut représenter par: C-R₂

20

Z₄ représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué ou non qu'on peut représenter par: C-R₄

Z₅ représente un atome d'azote ou un atome de carbone

Z₆ représente un atome d'azote ou un atome de carbone substituées ou non,

et R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, pouvant également former une partie d'un autre cycle, aromatique ou non, représentent un atome d'hydrogène, un halogène, un radical alkyle inférieur, un radical hydroxy, un radical carboxylique, un radical carboxamido, un radical carboxylate d'alkyle, un radical aryle ou aryle substitué.

25

30

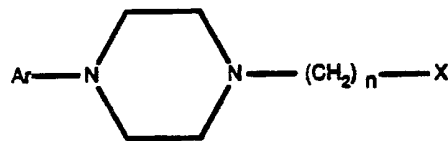
2. Les composés répondant à la formule générale I selon la revendication 1, sélectionnés parmi le groupe suivant:

- 1 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
- 2 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-carbazole,
- 3 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-indole,
- 35 4 - 2,3-diphényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-indole,
- 5 - 4-carboxamido-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1H-pyrazole.

- 6 - 4-carboxy-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole.
- 7 - 3-méthyl-5-trifluorométhyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
- 8 - 4,5-diphényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 9 - 2,4,5,-triphényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 5 10 - 4,5-diphényl-2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 11 - 4,5,-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 10 12 - 2-éthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 13 - 2-phényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 14 - 4-carboxylate de méthyle-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 15 - 4-phényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 15 16 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-benzimidazole,
- 17 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-3*H*-imidazo[5,4-*b*]pyridine,
- 18 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine,
- 19 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-benzotriazole,
- 20 - 2-chloro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-benzimidazole,
- 20 21 - 5-chloro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-benzimidazole,
- 22 - 6-chloro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-benzimidazole,
- 23 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-1,2,4-triazole,
- 24 - 2-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-2*H*-benzotriazole,
- 25 - 2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-benzimidazole,
- 25 26 - 5,6-diméthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-benzimidazole,
- 27 - 4-chloro-1-{4-[4-(4-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole
- 28 - 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(4-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 29 - 4-chloro-1-{4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
- 30 30 - 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 31 - 4-chloro-1-{4-[4-(3-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
- 32 - 1-{4-[4-(4-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
- 33 - 1-{4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
- 35 34 - 1-{4-[4-(phényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
- 35 - 4-chloro-1-{4-[4-(phényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
- 36 - 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(phényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 37 - 4-chloro-1-{4-[4-(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,

- 38 - 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 39 - 4-chloro-1-{4-[4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
- 40 - 1-{4-[4-(2-N-méthylimidazolyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
- 41 - 4-chloro-1-{2-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-éthyl}-1*H*-pyrazole,
- 42 - 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole citrate salt,
- 43 - 4-chloro-1-{4-[4-(3-(1,2-benzisotiazole))-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
- 44 - 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(3-(1,2-benzisotiazole))-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 45 - 1,3-Diméthyl-5-{3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-propilamino}-1*H*-pyrazole

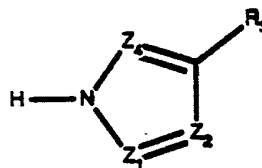
3. Procédé de préparation des composés selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé par la mise en oeuvre d'une opération de réaction d'un composé de formule générale II



(II)

dans laquelle

Ar et n ont les significations mentionnées précédemment et X représente un atome d'halogène, ou un groupe partant choisi parmi le tosyloxy ou le mésiloxy, avec un composé de formule générale III



(III)

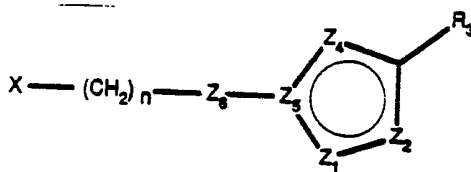
dans laquelle

Z_1 , Z_2 , Z_4 , et R_3 ont les significations mentionnées précédemment.

5

4. Procédé de préparation des composés selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé par la mise en oeuvre d'une opération de réaction d'un composé de formule générale IV

10



15

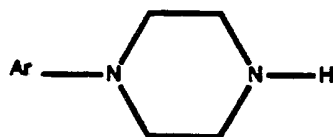
(IV)

dans laquelle

Z_1 , Z_2 , Z_4 , Z_6 , R_3 , n et X ont les mêmes significations mentionnées précédemment, avec un composé de formule générale V

20

25



30

(V)

dans laquelle

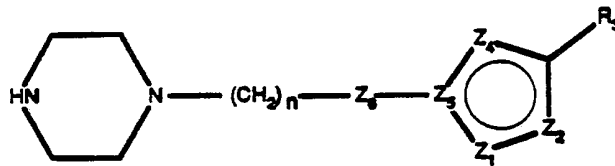
Ar a les significations mentionnées précédemment.

35

5

5. Procédé de préparation des composés selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé par la mise en oeuvre d'une opération de réaction d'un composé de formule générale VI

10



15

(VI)

dans laquelle

Z_1 , Z_2 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , R_3 , et n ont les significations mentionnées précédemment, avec un composé de formule générale VII.

20



25

(VII)

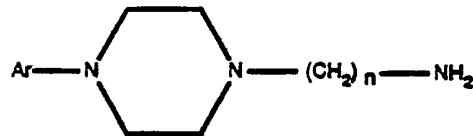
dans laquelle

Ar et X ont les mêmes significations mentionnées précédemment.

30

35

5
6. Procédé de préparation des composés selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé par la mise en oeuvre d'une opération de réaction d'un composé de formule générale VIII



(VIII)

15 dans laquelle

Ar et n ont les significations mentionnées précédemment, avec le 2,5-diméthoxytétrahydrofurane.

20 7. Procédé de préparation des composés selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé par la mise en oeuvre d'une opération d'hydrolyse d'un composé de formule générale I dans laquelle Ar, n, Z₁, Z₂, Z₄, Z₅, Z₆, et R₃ représente un groupeement carboxylate d'alkyle.

25 8. Procédé de préparation des composés selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé par la mise en oeuvre d'une opération de réaction d'un composé de formule générale I dans laquelle Ar, n, Z₁, Z₂, Z₄, Z₅, Z₆ et R₃ ont les significations mentionnées précédemment mais où l'un au moins des substituants R₁, R₂, R₃ et R₄ représente un radical carboxylique, avec une amine.

30

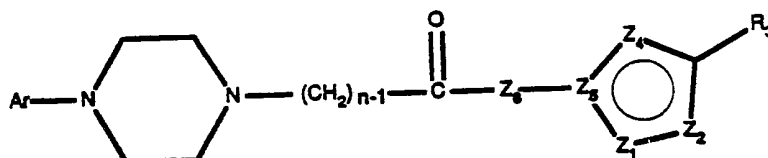
9. Procédé de préparation des composés selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé par la mise en oeuvre d'une opération

35

de réduction d'un composé de formule générale IX, préparé par une méthode tout à fait semblable à celle de la méthode C,

5

10



(IX)

15

dans laquelle

Ar , Z_1 , Z_2 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , R_3 et n ont les significations mentionnées précédemment.

20

10. Utilisation des dérivés de formule générale I et de ses sels physiologiquement acceptables, selon l'une des revendications 1 à 5, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de l'anxiété, en particulier pour la fabrication de tranquillisants et/ou d'anxiolytiques, de la dépression, du syndrome d'abstinence, des troubles de la cognition et de l'hypertention.

25

11. Compositions pharmaceutiques, caractérisées par le fait qu'elles contiennent, outre un support pharmaceutiquement acceptable, au moins un dérivé de formule générale I ou l'un de ses sels physiologiquement acceptables, selon l'une des revendications 1 à 4.

30

35

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9100923
FA 453468

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 407 844 (MERCK PATENT GMBH) * revendications 1,3-6 *	1,10,11
X,D	EP-A-0 382 637 (LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.) * tous les exemples; revendications 4-6 *	1,10,11
X	EP-A-0 379 990 (ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A.) * exemples 2,3; revendications 6,7 *	1,10,11
X	FR-A-1 551 082 (STERLING DRUG INC.) * exemples 71-112,114-158,160,161,163-170,172-192,194,195,197-205,208-210,212,214-219,221-237,239-249,251-255,257-263,274,276-283,285-305,307,308,310-318,321-332,334-350,352-362,364-368,370-376,394-400; pages 1-2 *	1,10,11
X	US-A-3 362 956 (SYDNEY ARCHER) * exemples 1-15,18-22,29-32,41-46,50-58,65,74-77,84,92,93,100,101,109-113,120-123; colonne 10, lignes 10-14 *	1,10,11
X	US-A-3 472 854 (SYDNEY ARCHER) * exemples 1-3,6-20,28-33,35-38; colonne 5, lignes 40-44 *	1,10,11
X	US-A-3 472 855 (SYDNEY ARCHER) * exemples 1,4-18,27-29; colonne 7, lignes 28-32 *	1,10,11
---		-/-
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
05-11-1991		FRELON D.L.M.G.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>..... & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)

C 07 D 403/00
C 07 D 417/00

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FR 9100923
FA 453468

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	US-A-3 511 841 (SYDNEY ARCHER) * exemples 1-12,14-17,20,23-31,38; colonne 7, lignes 19-23 *	1,10,11
X	US-A-3 562 278 (SYDNEY ARCHER) * exemples 1,2(A-K,O,R-T,V-Y),3,4(A-K,O,R,T-W),5,6(A-K,O,R,T-W),7,8(A-K,O,R,T-W),9,10(A-K,O,R,T-W),12(A-K,O,R,T-W),13(A-K,O,R,T-W),15; colonne 4, lignes 20-24 *	1,10,11
A	GB-A-1 117 068 (AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO) * tous les exemples; page 1, lignes 16-20 *	1,10,11
A	US-A-4 547 499 (JACKSON B. HESTER JR.) * exemples 1,3,6,7; colonne 2, lignes 43-51; abrégé *	1,10,11
A	GB-A-2 155 925 (BRISTOL-MYERS COMPANY) * exemples 7,8,12-18,20-22; abrégé;	1,10,11
A	CHEMICAL ABSTRACTS vol. 104, no.23, 9 juin 1986, page 752, abrégé no. 207230m, Columbus, Ohio, US; J.P. YEVICH et al.: "Synthesis and biological evaluation of 1-(1,2-benzisothiazol-3-yl)- and (1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazine derivatives as potential antipsychotic agents" & J. Med. Chem. 1986, vol. 29, no. 3, pages 359-369	1,10,11
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
05-11-1991		FRELON D. L. M. G.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)