

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 721 455 B9

(12)

FASCICULE DE BREVET EUROPEEN CORRIGE

Avis: La bibliographie est mise à jour

(15) Information de correction:
Version corrigée no 1 (W1 B1)
Corrections, voir page(s) 4

(51) Int Cl.7: **C07D 521/00**, C07D 401/06,
A61K 31/445

(48) Corrigendum publié le:
20.04.2005 Bulletin 2005/16

(86) Numéro de dépôt international:
PCT/EP1995/002978

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
11.12.2002 Bulletin 2002/50

(87) Numéro de publication internationale:
WO 1996/004287 (15.02.1996 Gazette 1996/08)

(21) Numéro de dépôt: **95928478.7**

(22) Date de dépôt: **26.07.1995**

(54) **TETRAHYDROPYRIDINE-(OU 4-HYDROXYPIPERIDINE) ALKYLAZOLES AYANT UNE ACTIVITE POUR LES RECEPTEURS SIGMA ET/OU 5HT1A**

TETRAHYDROPYRIDIN-(ODER 4-HYDROXYPIPERIDIN) ALKYLAZOLE MIT SIGMA UND/ODER 5HT 1A-REZEPTOR AKTIVITÄT

TETRAHYDROPYRIDINE-(OR 4-HYDROXYPIPERIDINE)ALKYLAZOLES HAVING AN AFFINITY FOR SIGMA AND/OR 5HT1A RECEPTORS

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE

EP-A- 0 436 157	EP-A- 0 441 349
EP-A- 0 445 701	EP-A- 0 497 658
EP-A- 0 497 659	WO-A-94/13659
WO-A-95/03298	BE-A- 890 222
DE-A- 2 017 265	DE-A- 2 632 870
DE-A- 3 307 395	US-A- 3 509 153
US-A- 3 981 881	US-A- 3 994 904
US-A- 4 539 407	US-A- 4 675 403
US-A- 4 754 038	US-A- 5 296 487
US-A- 5 411 960	

(30) Priorité: **29.07.1994 FR 9409443**

(43) Date de publication de la demande:
17.07.1996 Bulletin 1996/29

(73) Titulaire: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**
08026 Barcelona (ES)

(72) Inventeurs:
• **MERCE-VIDAL, Ramon**
E-08014 Barcelone (ES)
• **FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi**
E-08013 Barcelone (ES)

(74) Mandataire: **Ahner, Francis et al**
Cabinet Régimbeau
20, rue de Chazelles
75847 Paris cedex 17 (FR)

(56) Documents cités:

- J. PHARMACOL. EXPTL. THER., vol.148, no.1, 1965 pages 54 - 65 R. RODRIGUEZ ET. AL. 'Pharmacology of a Group of Phenylpiperazine Tetrazole Derivatives with Adrenergic Blocking Actions'
- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 17, no. 135 (C-1037) (5764) 19 Mars 1993 & JP,A,04 308 569 (SUMITOMO) 30 Octobre 1992
- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 7, no. 268 (C-197) (1413) 30 Novembre 1983 & JP,A,58 150 511 (EISAI) 7 Septembre 1983
- BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol.4, no.18, 1994 pages 2185 - 2188 R. L. HUDKINS 'Phenytion Derivatives as Potent .sigma.-Ligands'

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

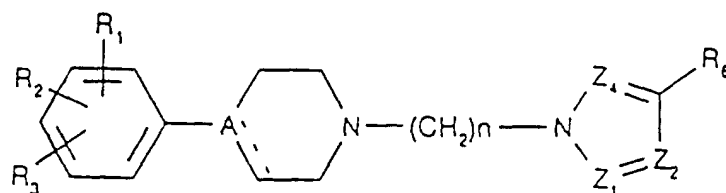
EP 0 721 455 B9

Remarques:

Le dossier contient des informations techniques présentées postérieurement au dépôt de la demande et ne figurant pas dans le présent fascicule.

Description

[0001] La présente invention concerne de nouveaux 4-aryltétrahydropyridines et 4-arylpipéridinols unis à des alky-lazoles de formule générale (I)



(I)

et leurs sels physiologiquement acceptables, les procédés pour leur préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

[0002] Les composés objets de l'invention peuvent être également utilisés dans l'industrie pharmaceutique comme intermédiaires et pour la préparation de médicaments.

[0003] Ces composés possèdent une puissante affinité pour les récepteurs sigma et/ou 5HT1A et sont donc potentiellement utiles dans le traitement de certains désordres psychiques et neurologiques des êtres humains et autres mammifères.

[0004] Il existe des faits qui impliquent les récepteurs sigma dans le traitement de la psychose. De nombreux anti-psychotiques atypiques comme le rimcazole (Schwarcz, G. et al., Drug Dev. Res., 1985, 5, 387), le remoxipride (Wadworth, A.N. et al., Drugs 1990, 40, 863) la thiospirone (Jain, A.K. et al, Int. Clin. Psychopharmacol. 1987, 2, 129) montrent une affinité significative pour les récepteurs sigma.

[0005] D'autre part, des études de la biologie et de la fonction des récepteurs sigma indiquent que les coordinats du récepteur sigma peuvent être efficaces dans le traitement de certains désordres moteurs, en particulier la chorée de Huntington, la dystonie et le syndrome de Tourette. La présence de récepteurs sigma dans la substance noire permet leur utilisation dans le traitement de la maladie de Parkinson (Walker, J.M. et coll. Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355).

[0006] Certains coordinats des récepteurs sigma sont en relation avec la modulation des effets produits par la médiation du récepteur NMDA et agissent comme agents anti-ischémiques dans des tests in vivo (Rao, T.S. et al., Molecular Pharmacology, 1990, 37, 978), avec possibilité d'utilisation comme neuroprotecteurs et dans le traitement de l'épilepsie et de la convulsion (Kaiser C. Neurotransmissions VII, 1991).

[0007] On a dit que les coordinats des récepteurs sigma présentent des effets anti-amnésiques dans des modèles animaux (Early et al., Brain Research 1991, 546, 281).

[0008] Les coordinats sigma influent sur les niveaux d'acétylcholine dans des modèles animaux (Matsuno et al., Brain Research 1992, 575, 315) et peuvent par conséquent être utilisés dans le traitement de la démence sénile, par exemple de type Alzheimer.

[0009] Les coordinats des récepteurs 5-HT1A, en particulier agonistes ou agonistes partiels de 5-HT1A, montrent une activité anxiolytique et antidépressive prouvée (Glitz, D.A. Drugs, 1991, 41, 11).

[0010] Par conséquent, les agents ayant une puissante affinité pour les récepteurs sigma et/ou 5-HT1A peuvent être utilisés dans un ou plusieurs des traitements indiqués.

[0011] Dans la bibliographie on trouve des exemples de 4-aryl-1,2,3,6-tétrahydropyridines et de 4-aryl-4-hydroxypipéridines ; toutefois, on ne trouve pas de description de composés dans lesquels ces sous-structures sont réunies à l'azote d'un noyau azole au moyen d'une chaîne alkyle non substituée :

Davis L. Temple et al., US Patent 4,320,131; 16 mars 1982
 Richard A. Glennon et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 3360-65
 Jean-Luc Malleron et al., J. Med. Chem. 1991, 34, 8, 2477-83
 Henning Böttcher et al., J. Med. Chem., 1992, 35, 4020-26
 Zhuihua Sui et al., Synthesis, 1993, 803-8
 David I. Schuster et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 3923-28
 David J. Wustrow et al., BioMed. Chem. Lett., 1993, 3, 277-80
 Shimazaki Norihiko et al., Can. Pat. App., CA 2053475 AA.

[0012] Les inventeurs ont décrit antérieurement une série de N-alkylazoles réunis à l'azote de divers hétérocycles, utiles comme agents non benzodiazépiniques pour le traitement de l'anxiété (brevets européens N° EP 382637, EP 497659 et EP 502786) et pour le traitement d'autres désordres du comportement (brevets européens EP 429360 et EP 497658). Dans les brevets cités sont décrits des composés de formule générale (I), dans laquelle A représente dans tous les cas un atome d'azote, et il s'agit par conséquent d'un noyau pipérazine. Dans la présente invention on remplace le noyau pipérazine par une pipéridine ou une tétrahydropyridine.

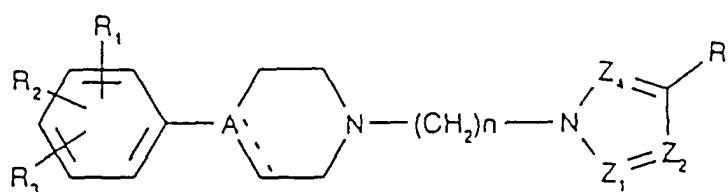
[0013] Le document US 4 675 403 décrit par ailleurs des composés 4-hydroxy-pipéridine-alkyl-imidazolidine présentant une activité anti-psychotique et anxiolytique. Ces composés comportent notamment un hétérocycle saturé azoté substitué par deux groupements carbonyles.

[0014] La demande de brevet WO 94/136 59 a pour objet des imidazolidinones, des imidazolones, des benzimidazolines et des pipérazines comprenant des fonctions carbonyles ayant une affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}.

[0015] Des dérivés de la tétrahydropyridine ayant une affinité pour les récepteurs γ sont décrits dans la demande de brevet EP 445 701. Ces dérivés sont substitués par un hétérocycle azoté saturé, une amine ou un amide. Ils peuvent être utilisés comme agent anti-psychotique.

[0016] Hudkins et al. décrivent dans Biorganic and medicinal chemistry letters, vol.4, n°18, pages 2185-2188, 1994, des ligands des récepteurs γ dont la structure de base correspond à des 5,5-diphénylhydantoïnes substitués par un 4-phénylpipéridinyle ou un 4-phénylpipérazinyle.

[0017] Les composés objets de l'invention répondent à la formule générale (I)



(I)

dans laquelle

R₁, R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, un radical perhalogénoalkyle, un radical aryle ou aryle substitué ou un radical alcoyle. De plus, deux radicaux adjacents peuvent former un cycle aromatique ou saturé.

A représente un atome de carbone et la ligne pointillée représente une liaison additionnelle, ou bien A représente un atome de carbone uni à un groupe hydroxyle (C-OH) et la ligne pointillée représente un défaut de liaison additionnelle.

n peut avoir des valeurs allant de 2 à 6, de préférence 4,

Z₁ représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué qui peut être représenté par C-R₄

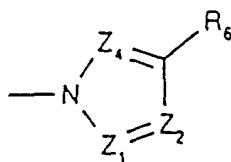
Z₂ représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué qui peut être représenté par C-R₅

Z₃ représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué qui peut être représenté par C-R₇

R₄, R₅, R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, un radical hydroxyle, un radical alcoyle, un radical carboxylique, un radical carboxamide, un radical carboxylate d'alkyle, un radical aryle ou aryle substitué, ou bien deux radicaux adjacents peuvent faire partie d'un autre cycle, aromatique ou non **[suppression(s)]**.

[0018] L'invention concerne également les sels physiologiquement acceptables des composés de formule générale (1), en particulier les sels des acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, lactique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, malique, tartrique, citrique, ascorbique, maléique, benzoïque, phénylacétique, cinnamique, salicylique, et des acides alkyl-, cycloalkyl- ou arylsulfoniques.

[0019] Le radical



représente un azole, à l'exception des tétrazoles pour lesquels Z_1 , Z_2 et Z_4 représentent simultanément un atome d'azote.

[0020] Lorsque R_4 , R_5 , R_6 et R_7 ne font pas partie d'un autre cycle aromatique ou non, il s'agit de préférence d'un azole pour lequel un seul de Z_1 , Z_2 ou Z_4 représente un atome d'azote, en particulier un pyrazole (Z_1 ou $Z_4 = N$) ou un imidazole ($Z_2 = N$).

[0021] Lorsque R_4 , R_5 , R_6 ou R_7 font partie d'un autre cycle aromatique ou non, la composante "azole" du radical ci-dessus reste essentielle, c'est-à-dire qu'il n'englobe pas des radicaux tels que des β ou γ carbolines, les pyrroloazépines, et des radicaux comprenant des fonctions carbonyles telles que les pyrazolones, imidazolones, benzimidazolones et d'une manière générale les hétérocycles comprenant une fonction carbonyle.

[0022] D'une manière préférentielle, lorsque R_4 , R_5 , R_6 ou R_7 font partie d'un autre cycle aromatique ou non, le radical ci-dessus représente de préférence un radical bicyclique, en particulier un indole, un indazole, un benzimidazole ou un benzotriazole.

[0023] Par alkyle, linéaire ou ramifié, on entend de préférence un alkyle inférieur en C_1 - C_6 , en particulier un méthyle, un éthyle ou un propyle, cette définition s'appliquant également aux restes alkyles des radicaux alcoxy et carboxylate d'alkyle.

[0024] Par aryle ou aryle substitué, on entend de préférence un phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux sélectionnés parmi les halogènes et les alkyles linéaires ou ramifiés.

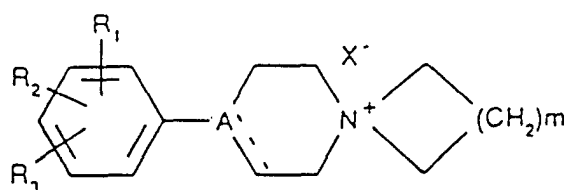
[0025] Par halogène, on entend le fluor, le chlore ou le brome, de préférence le chlore.

[0026] Enfin, par perhalogénoalkyle, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié dont la totalité des atomes d'hydrogène est remplacée par des halogènes. Il s'agit de préférence d'un radical perfluoroalkyle, en particulier le trifluorométhyle.

[0027] On peut préparer les nouveaux dérivés de formule générale (I) selon les procédés suivants :

Procédé A :

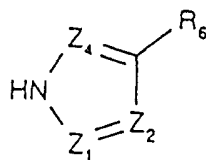
[0028] Par réaction d'un dérivé spiranne de formule générale (II)



(II)

dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 et A ont la signification indiquée ci-dessus, m peut avoir des valeurs allant de 0 à 4, et X représente un groupe sortant, comme chloro, bromo, mésoxy ou tosyloxy, avec un hétérocycle azoté de formule générale (III)



(III)

dans laquelle

Z_1 , Z_2 , Z_4 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus.

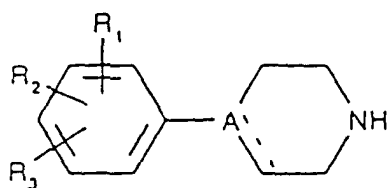
[0029] La réaction s'effectue dans une solution de diméthylsulfoxyde, diméthylformamide, un alcool comme l'éthanol, un hydrocarbure aromatique comme le toluène ou un hydrocarbure aliphatique comme l'hexane ou un éther comme le dioxanne. Cette réaction est conduite de préférence en présence d'une base comme le carbonate de potassium ou la triéthylamine.

[0030] La température de réaction varie entre la température ambiante et la température de reflux du solvant utilisé.

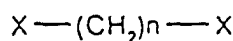
[0031] Les temps de réaction varient entre 1 et 24 heures.

Procédé B :

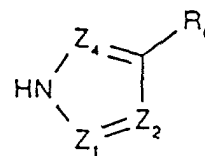
[0032] Par réaction simultanée "one pot" entre un dérivé de formule générale (IV), un agent alkylant de formule générale (V) et un hétérocycle azoté de formule générale (III).



(IV)



(V)



(III)

où

R_1 , R_2 , R_3 , A , X , n , Z_1 , Z_2 , Z_4 et R_6 ont la signification donnée ci-dessus.

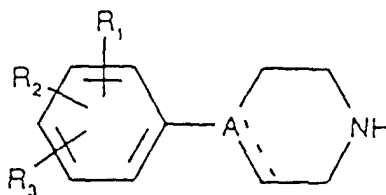
[0033] La réaction est conduite dans une solution de diméthylsulfoxyde, diméthylformamide, un alcool comme l'éthanol, un hydrocarbure aromatique comme le toluène ou un hydrocarbure aliphatique comme l'hexane ou un éther comme le dioxanne. Cette réaction est conduite de préférence en présence d'une base comme le carbonate de potassium ou la triéthylamine.

[0034] La température de réaction varie entre la température ambiante et la température de reflux du solvant utilisé.

[0035] Les temps de réaction varient entre 1 et 24 heures.

Procédé C:

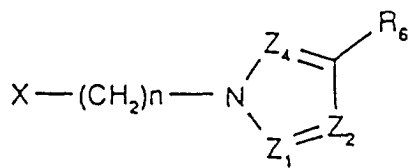
[0036] La préparation des composés de formule général (1) peut s'effectuer par réaction dans des conditions d'alkylation des amines de formule générale (IV)



(IV)

dans laquelle

R₁, R₂, R₃ et A ont la signification donnée ci-dessus, avec les composés de formule générale (VI)



(VI)

dans laquelle

X, n, Z₁, Z₂, Z₄ et R₆ ont la signification indiquée ci-dessus.

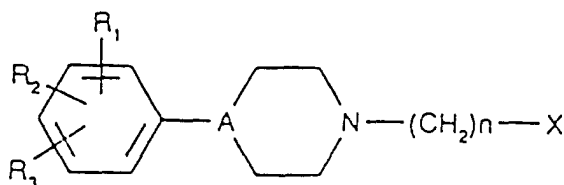
[0037] La réaction est conduite dans une solution de diméthylsulfoxyde, diméthylformamide, un alcool comme l'éthanol, un hydrocarbure aromatique comme le toluène ou un hydrocarbure aliphatique comme l'hexane ou un éther comme le dioxanne. Cette réaction s'effectue de préférence en présence d'une base comme le carbonate de potassium ou la triéthylamine.

[0038] La température de réaction varie entre la température ambiante et la température de reflux du solvant utilisé.

[0039] Les temps de réaction varient entre 1 et 24 heures.

Procédé D :

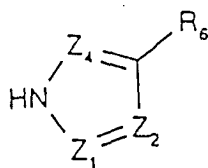
[0040] On peut procéder à la préparation des composés de formule générale (I) par réaction dans des conditions d'alkylation d'un composé de formule générale (VII)



(VII)

dans laquelle

R₁, R₂, R₃, n et A ont la signification indiquée ci-dessus, avec un hétérocycle azoté de formule générale (III)



(III)

dans laquelle

Z₁, Z₂, Z₄ et R₆ ont la signification donnée ci-dessus.

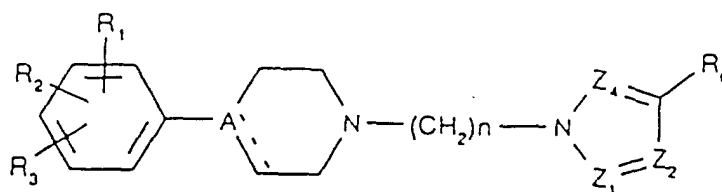
[0041] La réaction est conduite dans une solution de diméthylsulfoxyde, diméthylformamide, un alcool comme l'éthanol, un hydrocarbure aromatique comme le toluène ou un hydrocarbure aliphatique comme l'hexane ou un éther comme le dioxanne. Cette réaction est conduite de préférence en présence d'une base comme le carbonate de potassium ou la triéthylamine.

[0042] La température de la réaction varie entre la température ambiante et la température de reflux du solvant utilisé.

[0043] Les temps de réaction varient entre 1 et 24 heures.

Procédé E :

[0044] Par déshydratation de composés de formule générale (I)



(I)

dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 , n , Z_1 , Z_2 , Z_4 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus, A représente un atome de carbone uni à un groupe hydroxyle (C-OH) et la ligne pointillée représente un défaut de toute liaison additionnelle.

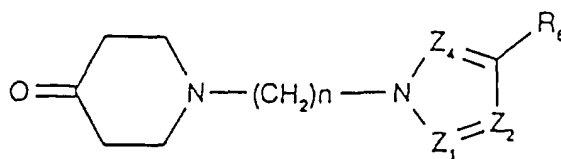
[0045] La réaction s'effectue en milieu acide comme par exemple l'acide chlorhydrique, l'acide trifluoroacétique, l'acide sulfurique ou phosphorique, ou par traitement avec du chlorure de thionyle dans le benzène.

[0046] La température de réaction varie entre la température ambiante et 180°C.

[0047] Les temps de réaction varient entre 1 et 14 heures.

Procédé F :

[0048] Par addition de réactifs organo-métalliques - par exemple phényl-lithium ou bromure de phénylmagnésium - à des composés de formule générale (VIII)



(VIII)

dans laquelle

n , Z_1 , Z_2 , Z_4 et R_6 ont la signification donnée ci-dessus.

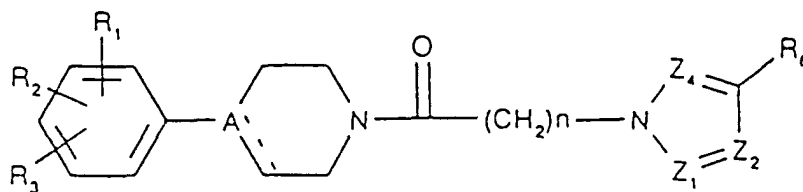
[0049] La réaction est conduite dans une solution de solvant inerte, généralement un éther comme par exemple le diméthoxyéthane, le tétrahydrofurane ou l'éther éthylique.

[0050] La température de réaction varie entre la température ambiante et la température de reflux du solvant utilisé.

[0051] Les temps de réaction varient entre 5 minutes et 24 heures.

Procédé G :

[0052] Par réduction du carbonyle du groupe amide de composés de formule générale (IX)



(IX)

dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 , A , n , Z_1 , Z_2 , Z_4 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus.

[0053] La réaction est conduite de préférence dans un solvant organique inerte comme l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane avec des agents réducteurs comme $LiAlH_4$, AlH_3 ou le diborane.

[0054] La température de réaction varie entre la température ambiante et la température de reflux du solvant utilisé.

[0055] Les temps de réaction varient entre 5 minutes et 24 heures.

Procédé H :

[0056] Par réaction d'un composé de formule générale (I) avec un acide minéral ou organique non toxique dans un solvant adéquat, qui peut être par exemple un alcool comme le méthanol, l'éthanol ou l'un quelconque des propanols ou butanols, un ester comme l'acétate d'éthyle ou un nitrile comme l'acétonitrile ; et en utilisant les techniques habituelles de précipitation, cristallisation, etc., on obtient le sel correspondant.

[0057] On choisit l'acide minéral, entre autres, parmi les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique ou phosphorique ; et l'acide organique parmi les acides mono-, di- ou tricarboxyliques, comme par exemple les acides acétique, lactique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, malique, tartrique, citrique, ascorbique, maléique, benzoïque, phénylacétique, cinnamique, salicylique et les acides alkyl-, cycloalkyl- ou arylsulfoniques.

[0058] On peut former les mono- ou disels de l'acide et ces sels peuvent être sous forme anhydre ou hydratée.

[0059] L'invention est précisée par les exemples suivants, donnés à simple titre de précision, étant entendu qu'en aucune manière ils ne peuvent limiter les conditions spécifiques du procédé ni la portée de l'invention.

PROCEDE A

Exemple 1. Préparation de 4-chloro-1-[4-(4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)butyl]-1H-pyrazole.

[0060] On chauffe à reflux pendant 20 heures un mélange de 15,0 g (48 mmoles) de 8-hydroxy-8-phényl-5-azoniaspiro[4,5]décane, 5,4 g (53 mmoles) de 4-chloropyrazole et 13,2 g de carbonate de potassium dans 200 ml de diméthylformamide. Ensuite on fait évaporer à sécheresse à pression réduite, on redissout dans le chloroforme et on lave de façon répétée avec de l'eau. On sèche la phase organique avec du sulfate de sodium anhydre et on fait évaporer à pression réduite, obtenant un produit brut que l'on met en suspension dans l'éther éthylique, qu'on filtre à froid et qu'on lave à l'éther éthylique. On obtient 12,4 g (37,1 mmoles) de 4-chloro-1-[4-(4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)butyl]-1H-pyrazole.

[0061] Le point de fusion et les données spectroscopiques pour l'identification de ce produit sont fournis au tableau 1.

PROCEDE B

Exemple 7. Préparation de 4-chloro-1-[4-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhylphényl)-1-pipéridinyl]butyl]-1H-pyrazole.

[0062] On chauffe à reflux pendant 4 heures un mélange de 8,6 g (35 mmoles) de 4-hydroxy-4-(3-trifluorométhylphényl)-1-pipéridine, 7,68 g de 1,4-dibromobutane et 13,8 g de carbonate de potassium dans 100 ml de diméthylformamide. Ensuite, on ajoute 3,59 g (35 mmoles) de 4-chloropyrazole et on maintient à reflux pendant 14 heures. Ensuite on fait évaporer à sécheresse à pression réduite, on redissout dans le chloroforme et on lave de façon répétée avec de l'eau. On sèche la phase organique avec du sulfate de sodium anhydre et on fait évaporer à pression réduite, obtenant un produit brut que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice. On obtient 9,7 g (24,2 mmoles) de 4-chloro-1-[4-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhylphényl)-1-pipéridinyl]butyl]-1H-pyrazole.

[0063] Les données spectroscopiques pour l'identification de ce produit se trouvent au tableau I.

PROCEDE C

Exemple 14a. Préparation de 1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydro-pyridinyl)]butyl}indole.

[0064] On chauffe à 90°C pendant 3 heures un mélange de 4,8 g (30 mmoles) de 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine, 6,22 g de 1-(4-chlorobutyl)indole, 8,3 g de carbonate de potassium dans 100 ml de diméthylformamide. Ensuite on fait évaporer à siccité à pression réduite, on redissout dans le chloroforme et on lave de façon répétée avec de l'eau. On sèche la phase organique avec du sulfate de sodium anhydre et on fait évaporer à pression réduite, obtenant un produit brut qu'on purifie par chromatographie sur gel de silice. On obtient 5,7 g (17,3 mmoles) de 1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}indole.

[0065] Les données spectroscopiques pour l'identification de ce produit se trouvent au tableau II.

PROCEDE D

Exemple 21a. Préparation de 4-chloro-1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]propyl}-1H-pyrazole.

[0066] A une suspension de 1,0 g de NaH dans le diméthylformamide on ajoute, goutte à goutte, une solution de 2,05 g (20 mmoles) de 4-chloropyrazole dans le diméthylformamide. On chauffe la suspension blanche pendant 30 minutes à 100°C. On refroidit et on ajoute 4,7 g (20 mmoles) de 1-(3-chloropropyl)-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine dissoute dans le diméthylformamide. On chauffe à reflux pendant 2 heures. Ensuite on fait évaporer à siccité, on extrait le résidu avec du chloroforme, on lave avec de l'eau et on sèche avec du sulfate de sodium. On purifie le produit brut résultant par chromatographie sur gel de silice. On obtient 5,2 g (17,2 mmoles) de 4-chloro-1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydro-pyridinyl)]propyl}-1H-pyrazole.

[0067] Les données spectroscopiques pour l'identification de ce produit sont fournies au tableau II.

PROCEDE E

Exemple 2a. Préparation de 1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydro-pyridinyl)]butyl}-1H-benzimidazole.

[0068] On chauffe à reflux pendant 6 heures une solution de 13,4 g (38,2 mmoles) de 1-[4-(4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)butyl]-1H-benzimidazole, 150 ml d'HCl concentré et 75 ml d'éthanol. Ensuite on fait évaporer l'éthanol, on refroidit la solution aqueuse, on la rend basique avec NaOH dilué et on extrait avec du chloroforme. On sèche la phase organique avec du sulfate de sodium anhydre et on fait évaporer à pression réduite, obtenant un produit brut que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice. On obtient 9,1 g (27,5 mmoles) de 1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-benzimidazole.

[0069] Le point de fusion et les données spectroscopiques pour l'identification de ce produit sont fournis au tableau II.

PROCEDE F

Exemple 11. Préparation de 4,5-dichloro-1-{4-[4-hydroxy-4-(4-méthylphényl)-1-pipéridinyl]butyl}-2-méthyl-1H-imidazole.

[0070] A une suspension de 1,08 g (11,4 mmoles) de MgCl₂ dans 15 ml de tétrahydrofurane anhydre à - 40°C et sous une atmosphère d'azote, on ajoute une solution de 1,0 g (3,3 mmoles) de 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-oxo-1-pipéridinyl]butyl}-1H-imidazole dans 10 ml de THF anhydre. On agite le mélange pendant 5 minutes puis, à - 40°C, on ajoute 6,8 ml d'une solution 1,0 M de bromure de 4-méthylphénylmagnésium. On agite la suspension résultante pendant 15 minutes à - 40°C et pendant 3 heures à la température ambiante. Ensuite on ajoute une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et on fait évaporer le tétrahydrofurane. On extrait la phase aqueuse résultante avec du chloroforme. On lave la phase chloroformique avec de l'eau, on sèche avec du sulfate de sodium anhydre, et on fait évaporer à siccité, obtenant un produit brut qu'on purifie par chromatographie sur gel de silice, donnant 1,02 g (2,6 mmoles) de 4,5-dichloro-1-{4-[4-hydroxy-4-(4-méthylphényl)-1-pipéridinyl]butyl}-2-méthyl-1H-imidazole.

[0071] Les données spectroscopiques pour l'identification de ce produit se trouvent au tableau I.

PROCEDE G

Exemple 16a. Préparation de 1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydro-pyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole.

[0072] A une solution de 3,3 g (10 moles) de 1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]-3-oxo-butyl}-1H-pyrazole

dans 25 ml de THF on ajoute 2,0 g de LiAlH₄. On fait refluer le mélange résultant durant 2 heures. On détruit l'excès de LiAlH₄ par addition de NaOH concentré et d'eau. On filtre les sels inorganiques et on fait évaporer le THF sous vide, donnant 2,6 g (8,2 moles) de 1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole.

[0073] Le point de fusion et les données spectroscopiques pour l'identification de ce produit se trouvent au tableau II.

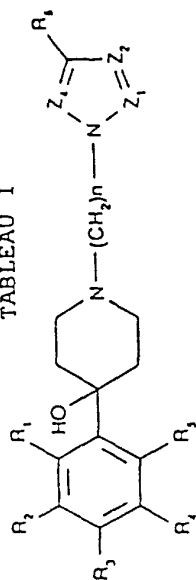
PROCEDE H

Exemple 11a. Préparation du chlorhydrate de 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-imidazole.

[0074] A une solution de 7,4 g (20,3 mmoles) de 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-imidazole dans 15 ml d'éthanol absolu refroidi dans un bain de glace, on ajoute 2,5 ml d'une solution d'éthanol/acide chlorhydrique 8,4 N. Au bout de quelques minutes apparait un précipité que l'on filtre, qu'on lave à l'éthanol froid et qu'on sèche, obtenant 7,7 g (19,2 mmoles) de chlorhydrate de 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-imidazole.

[0075] Le point de fusion et les données spectroscopiques pour l'identification de ce produit se trouvent au tableau II.

TABLEAU I



Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₃	n	P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvant)
1	H	H	H	H	H	N	CH	Cl	CH	4	102-103°C	3364 (b.a., OH), 2950, 2810, 1375, 1130, 991, 969, 760, 696, 605 KBr	1.56 (quin, J=7.1 Hz, 2H); 1.65 (b.a., 1H); 1.76 (d, J=12.4 Hz, 2H); 1.90 (quin, J=7.6 Hz, 2H); 2.20 (m, 2H); 2.40-2.55 (a.c., 4H); 2.83 (d, J=9.5 Hz, 2H); 4.11 (t, J=7 Hz, 2H); 7.21-7.42 (a.c., 5H); 7.52 (d, J=8.5 Hz, 2H) (CDCl ₃)
2	H	H	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	4	86-89°C	3196 (b.a., OH), 2951, 2924, 2824, 1406, 1247, 1146, 762, 703 KBr	1.59 (m, J=5.3 J'=6.6, 2H); 1.70-1.32 (a.c., 4H); 2.16 (d, J=13.0 Hz, J'=4.4 Hz, 2H); 2.37 (s, 3H); 2.41-2.55 (a.c., 5H); 2.79 (d, J=11.3 Hz, 2H); 3.88 (t, J=7.5 Hz, 2H); 7.27 (t, J=7.2 Hz, 1H); 7.36 (t, J=7.6 Hz, 2H); 7.51 (d, J=7.3 Hz, 2H) (CDCl ₃)
3	H	H	H	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C	CH	4	122-123°C	3180 (b.a., OH), 2929, 2818, 1496, 1467, 1459, 1445, 1286, 1219, 1143, 769, 743, 707 KBr	1.51 (quin, J=7.4 Hz, 2H); 1.73 (d, J=12.7 Hz, 2H); 1.87 (quin, J=7.6 Hz, 2H); 2.10 (dt, J=12.9 Hz, J'=4.1 Hz, 2H); 2.36-2.50 (a.c., 4H); 2.70 (d, J=11.2 Hz, 2H); 3.25 (b.a., 1H); 4.12 (t, J=7.1 Hz, 2H); 7.21-7.40 (a.c., 6H); 7.51 (d, J=8.3 Hz, 2H); 7.70-7.75 (a.c., 2H) (CDCl ₃)
4	H	H	H	H	H	CH	N	H	N	4	123°C	3180 (b.a., OH), 2949, 2919, 2838, 1276, 1145, 1135, 1006, 770, 707, 676 KBr	1.45 (quin, J=7.5 Hz, 2H); 1.69 (d, J=12.9 Hz, 2H); 1.85 (quin, J=7.5 Hz, 2H); 2.07 (dt, J=13.0 Hz, J'=4.1 Hz, 2H); 2.33-2.45 (a.c., 4H); 2.69 (d, J=11.2 Hz, 2H); 2.93 (b.a., 1H); 4.10 (t, J=6.9 Hz, 2H); 7.18 (t, J=7 Hz, 1H); 7.27 (t, J=7.8 Hz, 2H); 7.46 (d, J=8.3 Hz, 2H); 7.80 (s, 1H); 7.91 (s, 1H) (CDCl ₃)

TABLEAU I (suite)

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₃	n	P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvant)
5	H	H	Cl	H	H	N	CH	Cl	CH	4	106°C	3145 (b.a., OH), 2947, 2918, 2834, 1318, 1147, 1083, 1112, 990, 817, 612 KBr	1,47 (quin, J=7,5Hz, 2H); 1,69 (dJ=11,9Hz, 2H); 1,84 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,05 (dtJ=13Hz, J'=4,4Hz, 2H); 2,34-2,50 (a.c., 5H); 2,72 (dJ=11,2Hz, 2H); 4,05 (tJ=7,0Hz, 2H); 7,29 (syst. AB, J=8,6Hz, 2H); 7,36 (s, 2H); 7,42 (syst. AB, J=8,6Hz, 2H) (CDCl ₃)
6	H	H	Cl	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	4	huile	3340 (b.a., OH), 2946, 2820, 1537, 1492, 1471, 1406, 1376, 1247, 1135, 1094, 1013, 828, 755 film	1,54 (m, 2H); 1,67-1,78 (a.c., 4H); 2,06 (dtJ=13Hz, J'=4,2Hz, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,38-2,45 (a.c., 5H); 2,73 (dJ=11,2Hz, 2H); 3,86 (tJ=7,3Hz, 2H); 7,28 (syst. AB, J=8,6Hz, 2H); 7,43 (syst. AB, J=8,6Hz, 2H) (CDCl ₃)
7	H	CF ₃	H	H	H	N	CH	Cl	CH	4	huile	3360 (b.a., OH), 2948, 2823, 1438, 1378, 1330, 1212, 1165, 1124, 1047, 972, 804, 704 film	1,48 (quin, J=7,6Hz, 2H); 1,71 (dJ=12,5Hz, 2H); 1,85 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,06-2,21 (a.c., 3H); 2,36-2,43 (a.c., 4H); 2,76 (dJ=11,5Hz, 2H); 4,06 (tJ=7,1Hz, 2H); 7,35 (s, 2H); 7,43-7,51 (a.c., 2H); 7,66 (dJ=7,5Hz, 1H); 7,79 (s, 1H) (CDCl ₃)
8	H	CF ₃	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	4	huile	3340 (b.a., OH), 2948, 2823, 1408, 1330, 1165, 1126, 1075, 789, 763, 704 film	1,57 (quin, J=7,5Hz, 2H); 1,70-1,80 (a.c., 4H); 2,15 (dt, J=12,9Hz, J'=3,6Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,40-2,52 (a.c., 4H); 2,80 (dJ=11,7Hz, 2H); 3,88 (tJ=7,0Hz, 2H); 7,42-7,57 (a.c., 2H); 7,69 (dJ=7,5Hz, 1H); 7,82 (s, 1H) (CDCl ₃)

TABLEAU I (suite)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvant)
9	H	H	F	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl ₄		huile	3330 (b.a., OH), 2946, 2818, 1509, 1406, 1247, 1222, 1160, 835 film	1,58 (m, 2H); 1,64-1,81 (a.c., 4H); 2,14 (dt, J=12,9 Hz, J'=3,6 Hz, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,43-2,60 (a.c., 4H); 2,84 (d, J=11 Hz, 2H); 3,87 (t, J=7,1 Hz, 2H); 4,18 (b.a., 1H); 7,01 (t, J=8,8 Hz, 2H); 7,46 (dd, J=8,8 Hz, J'=5,2 Hz, 2H) (CDCl ₃)
10	H	H	H	H	H	CH	CH	CH=CH-CH=CH-Cl	CH ₄		109-111°C	3190 (b.a., OH), 2956, 2823, 1461, 1446, 1319, 1303, 1218, 1142, 738, 703 KBr	1,57 (m, 2H); 1,73 (d, J=14 Hz, 2H); 1,80 (b.a., 1H); 1,90 (m, 2H); 2,13 (dt, J=13 Hz, J'=4 Hz, 2H); 2,32-2,46 (a.c., 4H); 2,76 (d, J=11,3 Hz, 2H); 4,16 (t, J=7,1 Hz, 2H); 6,50 (d, J=3,1 Hz, 1H); 7,05-7,14 (a.c., 2H); 7,18-7,40 (a.c., 5H); 7,50 (d, J=7,8 Hz, 2H); 7,00 (d, J=7,3 Hz, 1H) (CDCl ₃)
11	H	H	CH ₃	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl ₄		huile	3360 (b.a., OH) 2946, 2818, 1535, 1471, 1406, 1376, 1247, 1134, 817, 755 film	1,53 (m, 2H); 1,66-1,84 (a.c., 4H); 2,09 (dt, J=12,9 Hz, J'=3,6 Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,39-2,50 (a.c., 4H); 2,77 (d, J=11,2 Hz, 2H); 3,87 (t, J=7,0 Hz, 2H); 7,15 (syst AB, J=7,8 Hz, 2H); 7,33 (syst AB, J=7,8 Hz, 2H) (CDCl ₃)
12	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH ₄		89-91°C	3137 (b.a., OH) 2947, 2532, 1396, 1378, 1119, 1046, 756, 697 KBr	1,51 (quin, J=7,6 Hz, 2H); 1,73 (d, J=12,3 Hz, 2H); 1,89 (quin, J=7,6 Hz, 2H); 2,00-2,20 (a.c., 3H); 2,35-2,45 (a.c., 4H); 2,76 (d, J=10,2 Hz, 2H); 4,13 (t, J=7,1 Hz, 2H); 6,21 (s, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,30-7,37 (a.c., 3H); 7,44-7,52 (a.c., 3H) (CDCl ₃)

TABLEAU I (suite)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvant)
13	H	H	H	H	H	CH=CH-CH=CH-Cl	N	CH				107-109°C	3311 (b.a., OH) 2953, 2803, 1465, 1375, 1133, 1117, 1043, 1017, 761, 744, 704 KBr	1,53 (m, 2H); 1,71 (dJ=12,2Hz, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 2,29 (b.a., 1H); 2,35-2,47 (a.c., 4H); 2,71 (d, 2H); 4,39 (tJ=7,1Hz, 2H); 7,13 (t, 1H); 7,22-7,44 (a.c., 5H); 7,50 (dJ=8Hz, 2H); 7,71 (dJ=8,3Hz, 1H); 7,95 (s, 1H) (CDCl ₃)
14	H	H	H	H	H	C-CH=CH-CH=CH-Cl	N	C-CH=CH-CH=CH-Cl		CH	4	120-122°C	3295 (b.a., OH) 2946, 2817, 1377, 1126, 786, 735, 700 KBr	1,58 (m, 2H); 1,73 (dJ=13,5Hz, 2H); 1,90-2,20 (a.c., 5H); 2,38-2,47 (a.c., 4H); 2,75 (dJ=10,5Hz, 2H); 4,42 (tJ=6,6Hz, 2H); 7,06 (tJ=7,5Hz, 1H); 7,22-7,37 (a.c., 4H); 7,49 (d, J=7,8Hz, 2H); 7,61-7,71 (a.c., 2H); 7,90 (s, 1H) (CDCl ₃)
15	H	H	CH ₃	H	H	Cl	N	CH		CH	4	81-82°C	3122 (b.a., OH) 2936, 1475, 1434, 1378, 1319, 989, 973, 814 KBr	1,51 (quin, J=7,6Hz, 2H); 1,73 (dJ=11,7Hz, 2H); 1,87 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,12 (dtJ=12,8Hz J'=4,4Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,35-2,48 (a.c., 5H); 2,74 (dJ=11,2Hz, 2H); 4,07 (tJ=7,1Hz, 2H); 7,15 (dJ=8Hz, 2H); 7,25-7,40 (a.c., 4H) (CDCl ₃)
16	H	H	CH ₃ O	H	H	Cl	N	CH		CH	4	122-123°C	3190 (b.a., OH) 2954, 2923, 2827, 1509, 1314, 1243, 1178, 971	1,49 (quin, J=7,6Hz, 2H); 1,72 (dJ=11,8Hz, 2H); 1,84 (quin, J=7,4Hz, 2H); 2,00-2,14 (a.c. (dt+b.a.), 3H); 2,34-2,47 (a.c., 4H); 2,72 (dJ=11Hz, 2H); 3,77 (s, 3H); 4,05 (tJ=7,1Hz, 2H); 6,85 (dJ=9Hz, 2H); 7,24-7,42 (a.c., 4H) (CDCl ₃)
17	H	H	H	H	H	H	CPh	N		CH	4	108-110°C	3220 (b.a., OH) 2944, 2817, 1473, 1446, 1421, 1136, 1046, 787, 773, 761, 700 film	1,45 (quin, J=7,6Hz, 2H); 1,68-1,82 (a.c., 4H); 2,08 (dt, J=13,0Hz J'=4,1Hz, 2H); 2,29-2,42 (a.c., 4H); 2,51 (b.a., 1H); 2,67 (dJ=11,2Hz, 2H); 4,01 m(tJ=7,3Hz, 2H); 7,01 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,20-7,56 (a.c., 10H) (CDCl ₃)

TABLEAU I (suite)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvant)
18	H	H	CH ₃	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C	4		huile	3260 (b.a., OH) 2944, 2817, 1497, 1459, 1381, 1287, 1135, 1046, 817, 745 film	1.58 (quin J=7.6Hz, 2H); 1.74 (dJ=12Hz, 2H); 1.82 (b.a., 1H); 1.95 (quin J=7.6Hz, 2H); 2.11 (dt, 2H); 2.33 (s, 3H); 2.40-2.50 (a.c., 4H); 2.74 (dJ=11.5Hz, 2H); 4.20 (tJ=7.1Hz, 2H); 7.15 (dJ=8.3Hz, 2H); 7.22-7.35 (a.c., 3H); 7.37-7.43 (a.c., 2H); 7.79 (m, 1H); 7.87 (s, 1H) (CDCl ₃)
19	H	H	H	H	H	CH	N	Ph	CPh	4	138-139°C	3194 (b.a., OH) 2939, 2806, 1509, 1446, 773, 766, 758, 696 KBr	1.38 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.72 (dJ=12.4Hz, 2H); 2.09 (dt, 2H); 2.25 (tJ=7.4Hz, 2H); 2.39 (m, 2H); 2.66 (m, 2H); 3.10 (b.a., 1H); 3.78 (tJ=7.2Hz, 2H); 7.10-7.52 (a.c., 16H);
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvant)
20	CH=CH-CH=CH			H	H	N	N	CH	Cl	4	huile	3357 (b.a., OH), 2946, 2833, 1434, 1379, 1315, 1140, 1123, 972, 781, 613 KBr	1.44 (quin J=7.3Hz, 2H); 1.77 (quin J=7.5Hz, 2H); 2.15-2.30 (a.c., 5H); 2.34 (tJ=7.5Hz, 2H); 2.57 (m, 2H); 2.73 (dJ=11.3Hz, 2H); 3.99 (tJ=7.1Hz, 2H); 7.26-7.46 (a.c., 6H); 7.73 (dJ=8.1Hz, 1H); 7.82 (m, 1H); 8.91 (m, 1H) (CDCl ₃)
21	H	CH=CH-CH=CH				N	N	CH	Cl	4	142-143°C	3131 (b.a., OH), 2950, 2820, 1377, 1311, 971, 829, 761, 613 KBr	1.55 (quin J=7.5Hz, 2H); 1.70-1.97 (a.c., 5H); 2.29 (dtJ=12.7Hz, J'=4.1Hz, 2H); 2.41-2.55 (a.c., 4H); 2.83 (dJ=11.7Hz, 2H); 4.11 (tJ=7.0Hz, 2H); 7.39-7.50 (a.c., 4H); 7.64 (ddJ=9.1Hz, J'=1.5Hz, 1H); 7.81-7.85 (a.c., 3H); 7.95 (s, 1H) (CDCl ₃)

TABLEAU I (suite)

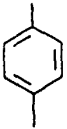
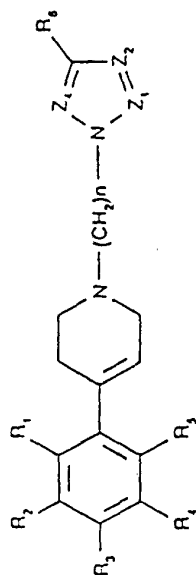
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	Sel / P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ, J=Hz (solvant)
22	H	H	H	H	H		N	CH		CH	4	137-140°C	3347, 2944, 2810, 1562, 1492, 1376, 1127, 1094, 1002, 952, 828, 760, 699 KBr	1,56 (m, 2H); 1,74 (m, 2H); 1,80 (b.a, 1H); 1,94 (m, 2H); 2,40 (dt, J=13,1 Hz, J'=4,0 Hz, 2H); 2,40-2,50 (a.c., 4H); 2,77 (m, 2H); 4,15 (t, J=7,0 Hz, 2H); 7,25-7,40 (a.c., 7H); 7,50 (d, J=8,3 Hz, 2H); 7,61 (s, 1H); 7,72 (s, 1H) (CDCl ₃)
23	H	H	F	H	H	CH=CH-CH=CH-C	CH	N			4	120-122°C	3230, 2947, 2915, 1504, 1219, 1135, 835, 746 KBr	1,58 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 2,12 (m, 2H); 2,40-2,55 (a.c., 4H); 2,76 (m, 2H); 4,19 (t, J=7,0 Hz, 2H); 7,02 (m, 2H); 7,26 (m, 2H); 7,30-7,50 (a.c., 3H); 7,74 (m, 1H); 7,83 (s, 1H) (CDCl ₃)
24	H	CCF ₃	H	H	H	Cl	N	CH		CH	4	HCl 147-148°C	3259, 2465, 2420, 2365, 1328, 1108, 1073 KBr	1,62-1,84 (a.c., 6H); 2,53 (m, 2H); 3,09-3,40 (a.c., 6H); 4,12 (t, J=6,8 Hz, 2H); 5,76 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,52-7,82 (a.c., 4H); 8,02 (s, 1H); 10,96 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
25	H	H	F	H	H	CH=CH-CH=CH-C	N	CH			4	136-137°C	3303, 2951, 2805, 1506, 1464, 1376, 1218, 1162, 1118, 832, 741 KBr	1,54 (m, 2H); 1,60-1,80 (a.c., 3H); 1,97 (m, 2H); 2,06 (dt, J=13,0 Hz, J'=4,3 Hz, 2H); 2,30-2,43 (a.c., 4H); 2,72 (m, 2H); 4,40 (t, J=7,0 Hz, 2H); 6,99 (t, J=8,8 Hz, 2H); 7,12 (m, 1H); 7,32-7,47 (a.c., 4H); 7,71 (d, J=8,1 Hz, 1H); 7,96 (s, 1H) (CDCl ₃ -CD ₃ OD [1:1])
26	H	H	F	H	H	C-CH=CH-CH=CH	N	C-CH=CH=CH		CH	4	148-150°C	3325, 2950, 2923, 2812, 1509, 1377, 1218, 1131, 834, 758 KBr	1,57 (m, 2H); 1,70-1,77 (a.c., 3H); 1,98-2,19 (a.c., 4H); 2,35-2,49 (a.c., 4H); 2,77 (d, J=11,2 Hz, 2H); 4,45 (t, J=7,0 Hz, 2H); 6,98-7,15 (a.c., 3H); 7,25-7,49 (a.c., 3H); 7,63 (d, J=8,3 Hz, 1H); 7,69 (d, J=7,8 Hz, 1H); 7,91 (s, 1H) (CDCl ₃ -CD ₃ OD [1:1])

TABLEAU I (suite)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	Sol / P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ, J=Hz (solvant)
27	H	H	F	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH		N	4	109-110°C	3400, 2931, 2812, 1509, 1229, 1101, 831, 745 KBr	1,47-1,80 (a.c., 4H); 1,90-2,25 (a.c., 5H); 2,30-2,55 (a.c., 4H); 2,70 (m, 2H); 4,78 (t, J=6,9Hz, 2H); 7,01 (t, J=8,7Hz, 2H); 7,26-7,54 (a.c., 4H); 7,85 (dd, J=6,7Hz, J=3,0Hz, 2H) (CDCl ₃ -CD ₃ OD [1:1])
28	H	H	F	H	H	N	N	CH=CH-CH=CH-C	4		102-103°C	3430, 2952, 2925, 1508, 1223, 1140, 833, 744 KBr	1,45-1,80 (a.c., 4H); 1,85-2,25 (a.c., 5H); 2,25-2,55 (a.c., 4H); 2,77 (m, 2H); 4,69 (t, J=6,9Hz, 2H); 7,01 (t, J=8,7Hz, 2H); 7,26-7,53 (a.c., 5H); 8,06 (d, J=7,3Hz, 1H) (CDCl ₃ -CD ₃ OD [1:1])

TABLEAU II



Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z ₁	Z ₂	n	P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvant)
1a	H	H	H	H	H	Cl	CH	N	4	62-64°C	3113, 2920, 2745, 1375, 1325, 1138, 965, 837, 742, 688 KBr	1,56 (quin J=7,6Hz, 2H); 1,91 (quin J=7,6Hz, 2H); 2,47 (tJ=7,4Hz, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,65 (tJ=5,6Hz, 2H); 3,14 (m, 2H); 4,11 (tJ=7,1Hz, 2H); 6,06 (m, 1H); 7,23-7,42 (a.c., 7H) (CDCl ₃)
2a	H	H	H	H	H	CH=CH-CH=CH-C	N	CH	4	66-69°C	2933, 1495, 745, 694, 665 film	1,55 (quin J=7,6Hz, 2H); 1,92 (quin J=7,6Hz, 2H); 2,43 (tJ=7,3Hz, 2H); 2,52 (m, 2H); 2,61 (tJ=5,6Hz, 2H); 3,07 (m, 2H); 4,14 (tJ=7,1Hz, 2H); 6,02 (m, 1H); 7,20-7,40 (a.c., 8H); 7,80 (m, 1H); 7,86 (s, 1H) (CDCl ₃)
3a	H	H	H	H	H	H	N	CH	4	63-64°C	2942, 1438, 1381, 1271, 1142, 1006, 753, 697, 681, KBr	1,56 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,47 (tJ=7,1Hz, 2H); 2,56 (m, 2H); 2,66 (tJ=5,3Hz, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,19 (tJ=7,0Hz, 2H); 6,05 (s, 1H); 7,21 (m, 1H); 7,30 (tJ=7,6Hz, 2H); 7,36 (dJ=7,8Hz, 2H); 7,94 (s, 1H); 8,06 (s, 1H) (CDCl ₃)
4a	H	H	Cl	H	H	Cl	CH	N	4	103-104°C	2939, 1493, 1436, 1381, 1306, 1122, 1097, 973, 843, 824, 730 KBr	1,54 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,45 (tJ=7,4Hz, 2H); 2,51 (m, 2H); 2,65 (tJ=5,6Hz, 2H); 3,10 (m, 2H); 4,10 (tJ=7,0Hz, 2H); 6,03 (m, 1H); 7,26 (syst AB J=8,6Hz, 2H); 7,29 (syst AB J=8,6Hz, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,41 (s, 1H) (CDCl ₃)
5a	H	H	Cl	H	H	Cl	N	C-CH ₃	4	119-120°C	2922, 1531, 1494, 1469, 1403, 1380, 1366, 1245, 1094, 1010 KBr	1,59 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,42-2,53 (a.c., 4H); 2,67 (tJ=5,3Hz, 2H); 3,12 (m, 2H); 3,88 (tJ=7,4Hz, 2H); 6,04 (m, 1H); 7,27 (syst AB J=9,1Hz, 2H); 7,30 (syst AB J=9,1Hz, 2H) (CDCl ₃)

TABLEAU II (suite)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₃	n	P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvant)
6a	H	CF ₃	H	H	H	N	CH	Cl	CH	4	huile	2944, 1434, 1375, 1331, 1247, 1165, 1126, 1076, 972, 800, 698 film	1,53, (quin J=7,5Hz, 2H); 1,89 (quin J=7,7Hz, 2H); 2,45 (t J=7,3Hz, 2H); 2,54 (m, 2H); 2,66 (t J=5,5Hz, 2H); 3,10 (m, 2H); 4,08 (t J=7,1Hz, 2H); 6,10 (m, 1H); 7,35-7,56 (a.c., 5H); 7,59 (s, 1H) (CDCl ₃)
7a	H	CF ₃	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	4	huile	2931, 2815, 1533, 1405, 1331, 1246, 1165, 1125, 1076, 797, 699 film	1,62 (quin J=6,6Hz, 2H); 1,77 (quin J=7,6Hz, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,51 (t J=7,2Hz, 2H); 2,60 (m, 2H); 2,71 (t J=5,6Hz, 2H); 3,17 (m, 2H); 3,89 (t J=7,3Hz, 2H); 6,14 (m, 1H); 7,40-7,50 (a.c., 2H); 7,55 (d J=7,5Hz, 1H); 7,62 (s, 1H) (CDCl ₃)
8a	H	H	F	H	H	N	CH	Cl	CH	4	86-87°C	2936, 1512, 1378, 1326, 1229, 988, 967 KBr	1,60 (quin J=7,5Hz, 2H); 1,91 (quin J=7,5Hz, 2H); 2,50-2,82 (a.c., 4H); 2,76 (t J=5,6Hz, 2H); 3,19 (m, 2H); 4,11 (t J=6,9Hz, 2H); 5,97 (s, 1H); 6,99 (t J=8,8Hz, 2H); 7,32 (dd J=8,8Hz J'=5,4Hz, 2H); 7,38 (s, 1H); 7,40 (s, 1H) (CDCl ₃)
9a	H	H	F	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	4	79-82°C	2934, 1531, 1512, 1408, 1247, 1225, 1167, 818 KBr	1,59 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,48 (t J=7,2Hz, 2H); 2,54 (m, 2H); 2,67 (t J=5,6Hz, 2H); 3,12 (m, 2H); 3,89 (t J=7,3Hz, 2H); 5,99 (m, 1H); 6,99 (t J=8,7Hz, 2H); 7,33 (dd J=8,7Hz J'=5,4Hz, 2H) (CDCl ₃)
10a	H	H	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	4	huile	2929, 1533, 1405, 1246, 748 film	1,59 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,49 (t J=7,3Hz, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,69 (t J=5,4Hz, 2H); 3,14 (m, 2H); 3,89 (t J=7,4Hz, 2H); 6,06 (m, 1H); 7,22-7,40 (a.c., 5H) (CDCl ₃)
11a	H	H	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl	4	• HCl 203-204°C	2930, 2576, 1407, 1376, 1245, 750 KBr	1,69 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,71 (d J=7,2Hz, 1H); 2,91 (m, 1H); 3,17 (a.c., 3H); 3,56 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,90-3,97 (a.c., 3H); 6,17 (s, 1H); 7,25-7,40 (a.c., 3H); 7,47 (d J=7,6Hz, 2H); 11,30 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)

TABLEAU II (suite)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvant)
12a	H	H	H	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl ₄		· 2HCl 192-194°C	3569, 2941, 2692, 2556, 1601, 1446, 769, 753, 698 KBr	1,67 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,69 (dJ=18,0Hz, 1H); 2,88 (m, 1H); 3,15 (a.c., 3H); 3,54 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,85-3,98 (a.c., 3H); 6,15 (s, 1H); 7,22-7,38 (a.c., 3H); 7,45 (dJ=7,3Hz, 2H); 9,93 (b.a., 1H); 11,36 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
13a	H	-H	F	H	H	CH	CH	CH=CH-CH=CH-C	4		huile	2937, 1510, 1464, 1230, 1161, 816, 742 film	1,61 (quinJ=7,7Hz, 2H); 1,93 (quinJ=7,6Hz, 2H); 2,42-2,58 (a.c., 4H); 2,66 (tJ=5,6Hz, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,17 (tJ=7,0Hz, 2H); 5,98 (m, 1H); 6,51 (dJ=3,9Hz, 1H); 6,95-7,39 (a.c., 8H); 7,65 (dJ=7,8Hz, 1H) (CDCl ₃)
14a	H	H	H	H	H	CH	CH	CH=CH-CH=CH-C	4		huile	2938, 1510, 1485, 1463, 1446, 1376, 1336, 1315, 763, 740, 695 film	1,63 (quinJ=7,4Hz, 2H); 1,94 (quinJ=7,4Hz, 2H); 2,49 (tJ=7,6Hz, 2H); 2,60 (m, 2H); 2,69 (tJ=5,3Hz, 2H); 3,14 (m, 2H); 4,19 (tJ=7,1Hz, 2H); 6,08 (m, 1H); 6,53 (m, 1H); 7,08-7,44 (a.c., 9H); 7,67 (dJ=8,1Hz, 1H) (CDCl ₃)
15a	H	H	CH ₃	H	H	C-CH ₃	N	Cl	CCl ₄		87-88°C	2939, 2916, 1529, 1404, 1378, 1243, 1166, 1131, 1016 film	1,59 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 2,47 (tJ=7,2Hz, 2H); 2,54 (m, 2H); 2,67 (tJ=5,2Hz, 2H); 3,11 (m, 2H); 3,87 (tJ=7,3Hz, 2H); 6,01 (s, 1H); 7,11 (syst AB, J=8,1Hz, 2H); 7,27 (syst AB, J=8,1Hz, 2H) (CDCl ₃)
16a	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH		36-38°C	2941, 1396, 748, 695 film	1,54 (quinJ=7,6Hz, 2H); 1,91 (quinJ=7,6Hz, 2H); 2,45 (tJ=7,6Hz, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,65 (tJ=5,6Hz, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,14 (tJ=7,1Hz, 2H); 6,03 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 7,20-7,39 (a.c., 6H); 7,49 (m, 1H) (CDCl ₃)
17a	H	H	H	H	H	N	CH	CH=CH-CH=CH-C	4		50-52°C	2942, 1465, 1158, 832, 740, 691 KBr	1,61 (quin, 2H); 2,00 (quinJ=7,5Hz, 2H); 2,43-2,58 (a.c., 4H); 2,68 (m, 2H); 3,14 (s, 2H); 4,43 (tJ=6,6Hz, 2H); 6,02 (s, 1H); 7,13 (tJ=7,3Hz, 1H); 7,20-7,51 (a.c., 7H); 7,73 (dJ=7,9Hz, 1H); 7,99 (s, 1H) (CDCl ₃)

TABLEAU II (suite)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	n	P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvant)
18a	H	H	H	H	H	C-CH=CH-CH=CH	N			CH	4	73-75°C	3049, 2940, 2778, 1467, 1371, 1158, 1143, 1131, 757, 742, 692 KBr	1,60 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,09 (quin, J=7,4Hz, 2H); 2,48 (t, J=7,4Hz, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,66 (t, J=5,6Hz, 2H); 3,11 (d, J=2,9Hz, 2H); 4,45 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,03 (s, 1H); 7,07 (t, J=7,5Hz, 1H); 7,20-7,39 (a.c., 6H); 7,63 (d, J=4,3Hz, 1H); 7,70 (d, J=8Hz, 1H); 7,91 (s, 1H) (CDCl ₃)
19a	H	H	CH ₃	H	H	Cl	N	CH		CH	4	72-73°C	3115, 2938, 2740, 1376, 1328, 1137, 986, 966, 844, 824, 797 KBr	1,55 (quin, 2H); 1,90 (quin, J=7,5Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,46 (t, J=7,5Hz, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,66 (t, J=6,4Hz, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,10 (t, J=7,0Hz, 2H); 6,01 (s, 1H); 7,12 (syst AB, J=8Hz, 2H); 7,27 (syst AB, J=8Hz, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,41 (s, 1H) (CDCl ₃)
20a	H	H	CH ₃ O	H	H	Cl	N	CH		CH	4	104-105°C	2923, 1533, 1405, 1379, 1246, 749 KBr	1,54 (quin, 2H); 1,89 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,44 (t, J=7,4Hz, 2H); 2,52 (m, 2H); 2,65 (t, J=5,3Hz, 2H); 3,10 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 4,09 (t, J=7,0Hz, 2H); 5,95 (s, 1H); 6,84 (syst AB, J=8,5Hz, 2H); 7,31 (syst AB, J=8,5Hz, 2H); 7,36 (s, 1H); 7,40 (s, 1H) (CDCl ₃)
21a	H	H	H	H	H	Cl	N	CH		CH	3	huile	2948, 2923, 2811, 2774, 1446, 1382, 1316, 971, 748, 695 film	2,08 (quin, J=7,0Hz, 2H); 2,42 (t, J=7,0Hz, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,67 (t, J=5,6Hz, 2H); 3,13 (m, 2H); 4,17 (t, J=6,9Hz, 2H); 6,07 (m, 1H); 7,23-7,45 (a.c., 7H) (CDCl ₃)
22a	H	H	H	H	H	Cl	CCH ₃	N		CCl	3	huile	2923, 1533, 1405, 1379, 1246, 749 film	1,95 (quin, J=7,2Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); 2,46 (t, J=7,0Hz, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,69 (t, J=4,9Hz, 2H); 3,13 (m, 2H); 3,96 (t, J=7,3Hz, 2H); 6,07 (m, 1H); 7,20-7,41 (a.c., 5H) (CDCl ₃)
23a	H	H	H	H	H	Cl	CH ₃	N		CH	4	huile	2940, 1496, 1474, 1445, 1379, 1275, 774, 698 film	1,51 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,40 (t, J=7,4Hz, 2H); 2,56 (m, 2H); 2,63 (t, J=4,9Hz, 2H); 3,09 (m, 2H); 4,04 (t, J=7,2Hz, 2H); 6,03 (m, 1H); 7,03 (m, 1H); 7,13 (m, 1H); 7,22-7,48 (a.c., 8H); 7,58 (m, 2H) (CDCl ₃)

TABLEAU II (suite)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvant)
24a	H	H	CH ₃	H	H	CH	N	CH=CH-CH=CH-C	4		90-91°C	2939, 2915, 1500, 1461, 1377, 1365, 750 KBr	1,59 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,46 (tJ=7,3Hz, 2H); 2,53 (m, 2H); 2,63 (tJ=5,5Hz, 2H); 3,08 (m, 2H); 4,20 (tJ=6,95Hz, 2H); 6,00 (s, 1H); 7,11 (dJ=7,8Hz, 2H); 7,27 (a.c., 4H); 7,40 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,89 (s, 1H) (CDCl ₃)
25a	H	H	H	H	H	CH	N	Ph	CPh	4	100-101°C	3130, 2939, 2770, 1600, 1506, 1443, 1259, 954, 780, 774, 750, 696, 649 KBr	1,46 (quinJ=7,5Hz, 2H); 1,65 (quinJ=7,6Hz, 2H); 2,33 (tJ=7,3Hz, 2H); 2,53 (m, 2H); 2,60 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 3,84 (tJ=7,2Hz, 2H); 6,02 (m, 1H); 7,05-7,50 (a.c., 15H); 7,61 (s, 1H) (CDCl ₃)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z ₁	Z ₂	Z ₄	n	P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvant)
26a	CH=CH-CH=CH		H	H	H	H	N	Cl	CH	4	huile	3057, 3043, 2942, 2806, 2768, 1378, 1365, 971, 801, 778 film	1,61 (quinJ=7,5Hz, 2H); 1,95 (quinJ=7,6Hz, 2H); 2,51-2,57 (a.c., 4H); 2,76 (tJ=5,6Hz, 2H); 3,20 (m, 2H); 4,14 (tJ=7,1Hz, 2H); 5,74 (m, 1H); 7,26-7,50 (a.c., 6H); 7,75 (dJ=8Hz, 1H); 7,84 (m, 1H); 8,02 (m, 1H); (CDCl ₃)
27a	CH=CH-CH=CH		H	H	H	H	N	Cl	CH	4	95-96°C	3111, 2920, 2806, 1374, 1326, 966, 826, 749, 612, 649 KBr	1,57 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 2,48 (m, 2H); 2,71 (a.c., 4H); 3,18 (m, 2H); 4,11 (m, 2H); 6,22 (m, 1H); 7,38-7,50 (a.c., 4H); 7,61 (m, 1H); 7,75-7,84 (a.c., 4H); (CDCl ₃)

TABLEAU II (suite)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₃	n	Sel / P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ, J=Hz (solvant)
28a	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH·CH=CH·C	2		135-136°C	3050, 2920, 2780, 2760, 1510, 1492, 1459, 1224, 1202, 1161, 771, 751 KBr	2,54 (m, 2H); 2,74 (t, J=5,6Hz, 2H); 2,92 (t, J=6,7Hz, 2H); 3,24 (m, 2H); 4,35 (t, J=6,7Hz, 2H); 5,98 (m, 1H); 7,00 (t, J=8,7Hz, 2H); 7,26-7,40 (a.c., 4H); 7,42 (m, 1H); 7,81 (m, 1H); 8,01 (s, 1H) (CDCl ₃)
29a	H	H	H	H	H	CH	N	CH=CH·CH=CH·C	4		HCl 177-178°C	2940, 2488, 1500, 1420, 1390, 742 KBr	1,70-1,90 (a.c., 4H); 2,78 (m, 2H); 3,17 (m, 2H); 3,20-3,50 (b.a., 2H); 3,79 (m, 2H); 4,30 (t, J=6,6Hz, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,17-7,40 (a.c., 5H); 7,45 (d, J=7,3Hz, 2H); 7,65 (m, 2H); 8,35 (s, 1H) (DMSO-d ₆)
30a	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH·CH=CH·C	4		106-108°C	2942, 1512, 1498, 1460, 1376, 1221, 756 KBr	1,59 (quin, J=7,5Hz, 2H); 1,96 (quin, J=7,5Hz, 2H); 2,40-2,50 (a.c., 4H); 2,63 (t, J=5,5Hz, 2H); 3,09 (m, 2H); 4,21 (t, J=7,1Hz, 2H); 5,97 (m, 1H); 6,98 (t, J=8,1Hz, 2H); 7,20-7,35 (a.c., 4H); 7,40 (m, 1H); 7,80 (m, 1H); 7,89 (s, 1H) (CDCl ₃)
31a	H	H	F	H	H	CH	N	CH=CH·CH=CH·C	4		HCl	2930, 1600, 1510, 1275 KBr	1,70-2,00 (a.c., 4H); 2,78 (m, 2H); 3,20 (m, 2H); 3,20-3,60 (b.a., 2H); 3,81 (m, 2H); 4,38 (t, J=6,6Hz, 2H); 6,13 (s, 1H); 7,19 (t, J=8,7Hz, 2H); 7,33 (m, 2H); 7,49 (m, 2H); 7,71 (d, J=7,8Hz, 1H); 7,77 (d, J=7,6Hz, 1H); 8,79 (s, 1H); 11,20 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
32a	H	CF ₃	H	H	H	CCH ₃	N	Cl	CCl ₄	4	HCl 205-206°C	2930, 2490, 1330, 1243, 1164, 1119, 1076 KBr	1,67 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,79 (m, 1H); 2,91 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,55 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,91-4,00 (a.c., 3H); 6,33 (s, 1H); 7,58-7,80 (a.c., 4H); 11,32 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)

TABLEAU II (suite)

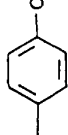
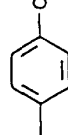
Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	Sol / P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ, J=Hz (solvant)
33a	H	H	F	H	H	N	CH	Cl	CH	4	HCl 191-192°C	2543, 1512, 1232, 967, 807 KBr	1,71-1,85 (a.c., 4H); 2,68 (m, 1H); 2,86 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,55 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,12 (t, J=6,5Hz, 2H); 6,14 (s, 1H); 7,20 (t, J=8,7Hz, 2H); 7,40-7,55 (a.c., 3H); 8,06 (s, 1H); 11,20 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
34a	H	H	H	H	H	N	CH	CH=CH-CH=CH-C		4	HCl 193-194°C	2931, 2566, 742 KBr	1,80 (m, 2H); 1,91 (m, 2H); 2,67 (m, 1H); 2,88 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,52 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,46 (t, J=6,7Hz, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,14 (t, J=7,5Hz, 1H); 7,25-7,41 (a.c., 4H); 7,46 (d, J=8,6Hz, 2H); 7,71 (d, J=8,6Hz, 1H); 7,75 (d, J=8,3Hz, 1H); 8,08 (s, 1H); 11,18 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
35a	H	H	F	H	H	CCH ₃	N	Cl	CCl	4	HCl 160-161°C	2930, 2590, 1512, 1409, 1241, 827 KBr	1,67 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,67 (m, 1H); 2,90 (m, 1H); 3,10-3,25 (a.c., 3H); 3,54 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,85-3,98 (a.c., 3H); 6,13 (s, 1H); 7,19 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 11,28 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
36a	H	H	H	H	H	N	CH		CH	4	HCl 198-199°C	2472, 1560, 1450, 1095, 955, 810, 745 KBr	1,77 (m, 2H); 1,87 (m, 2H); 2,70 (m, 1H); 2,86 (m, 1H); 3,16 (a.c., 3H); 3,55 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,17 (t, J=6,6Hz, 2H); 6,15 (m, 1H); 7,25-7,47 (a.c., 7H); 7,59 (m, 2H); 7,90 (s, 1H); 8,27 (s, 1H); 10,91 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
37a	H	H	H	H	H	N	CH		CH	4	126-127°C	2935, 1570, 1493, 1455, 1379, 1091, 953, 815, 746 KBr	1,60 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,48 (t, J=7,3Hz, 2H); 2,56 (m, 2H); 2,67 (t, J=5,1Hz, 2H); 3,13 (m, 2H); 4,18 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,05 (m, 1H); 7,23-7,40 (a.c., 9H); 7,61 (s, 1H); 7,74 (s, 1H) (CDCl ₃)

TABLEAU II (suite)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	Sol / P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ , J=Hz (solvant)
38a	H	H	F	H	H	N	CH	H	N	4	HCl 166-168°C	3450, 2429, 2707, 2593, 1512, 1437, 1230, 816, 626 KBr	1,74 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,68 (m, 1H); 2,84 (m, 1H); 3,16 (a.c., 3H); 3,53 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,27 (t, J=6,7Hz, 2H); 6,12 (s, 1H); 7,19 (t, J=8,9Hz, 2H); 7,50 (dd, J=7,2Hz, J'=5,5Hz, 2H); 8,23 (s, 1H); 8,93 (s, 1H); 11,02 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
39a	H	H	F	H	H	N	CH	H	N	4	Huile	2944, 2808, 2773, 1602, 1510, 1273, 1227, 1161, 1140, 846, 824, 681 film	1,60 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,40-2,70 (a.c., 6H); 3,12 (m, 2H); 4,22 (t, J=6,9Hz, 2H); 5,99 (m, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,35 (m, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,07 (s, 1H) (CDCl ₃)
40a	H	H	F	H	H	CCH ₃	N	CH=CH-CH=CH-C		4	Huile	2932, 1512, 1456, 1404, 1231, 744 film	1,63 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,42-2,55 (a.c., 4H); 2,61 (s, 3H); 2,65 (t, J=5,5Hz, 2H); 3,09 (m, 2H); 4,14 (t, J=7,3Hz, 2H); 5,97 (m, 1H); 6,99 (m, 2H); 7,19-7,35 (a.c., 5H); 7,68 (m, 1H) (CDCl ₃)
41a	H	H	F	H	H	N	CH	CH=CH-CH=CH-C		4	Huile	2932, 2805, 1511, 1465, 1230, 1160, 825, 752, 741 film	1,57 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,42-2,50 (a.c., 4H); 2,62 (t, J=5,6Hz, 2H); 3,06 (m, 2H); 4,42 (t, J=6,9Hz, 2H); 5,95 (m, 1H); 6,97 (t, J=8,8Hz, 2H); 7,12 (m, 1H); 7,25-7,41 (a.c., 4H); 7,71 (d, J=8Hz, 1H); 7,99 (s, 1H) (CDCl ₃)
42a	H	H	F	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH		CH	4	102-103°C	2941, 1510, 1374, 1226, 1162, 806, 759, 741 KBr	1,59 (quin., J=7,0Hz, 2H); 2,09 (quin., J=7,5Hz, 2H); 2,40-2,50 (a.c., 4H); 2,64 (t, J=6,2Hz, 2H); 3,10 (m, 2H); 4,45 (t, J=7,1Hz, 2H); 5,96 (m, 1H); 6,98 (t, J=8,8Hz, 2H); 7,07 (t, J=7,6Hz, 1H); 7,20-7,35 (a.c., 3H); 7,63 (d, J=8,5Hz, 1H); 7,71 (d, J=8,6Hz, 1H); 7,90 (s, 1H) (CDCl ₃)

TABLEAU II (suite)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₄	n	Sol / P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ , J=Hz (solvant)
43a	H	H	F	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH		N	4	HCl 208-209°C	2574, 2482, 1510, 1231, 745 KBr	1,80 (m, 2H); 2,11 (quin., J=7,2Hz, 2H); 2,69 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,52 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,80 (t, J=6,3Hz, 2H); 6,11 (s, 1H); 7,19 (m, 2H); 7,41 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,91 (m, 2H); 11,07 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
44a	H	H	F	H	H	N	C-CH=CH-CH=CH		N	4	76-77°C	2913, 1511, 1470, 1380, 1327, 1224, 1172, 1132, 851, 826, 757 KBr	1,60 (quin., J=7,5Hz, 2H); 2,19 (quin., J=8,2Hz, 2H); 2,41-2,59 (a.c., 4H); 2,64 (t, J=5,7Hz, 2H); 3,08 (m, 2H); 4,77 (t, J=7,0Hz, 2H); 5,95 (m, 1H); 6,97 (t, J=8,8Hz, 2H); 7,25-7,40 (a.c., 4H); 7,85 (m, 2H) (CDCl ₃)
45a	H	H	F	H	H	N	N	CH=CH-CH=CH-C	4		HCl 204-205°C	2928, 2680, 2573, 2559, 1515, 1454, 1272, 1242, 1224, 1166, 819, 745 KBr	1,81 (m, 2H); 1,99 (m, 2H); 2,67 (m, 1H); 2,84 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,53 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,76 (t, J=6,9Hz, 2H); 6,12 (s, 1H); 7,19 (t, J=8,8Hz, 2H); 7,39 (t, J=7,6 Hz, 1H); 7,45-7,60 (a.c., 3H); 7,94 (d, J=8,3Hz, 2H); 8,03 (d, J=8,3Hz, 2H); 11,04 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
46a	H	H	F	H	H	N	N	CH=CH-CH=CH-C	4		88-90°C	2939, 1510, 1229, 1209, 1164, 744 KBr	1,58 (quin., J=7,5Hz, 2H); 2,07 (quin., J=7,5Hz, 2H); 2,40-2,50 (a.c., 4H); 2,61 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 4,66 (t, J=7,0Hz, 2H); 5,95 (m, 1H); 6,96 (t, J=8,8Hz, 2H); 7,23-7,38 (a.c., 3H); 7,44 (m, 1H); 7,52 (m, 1H); 8,04 (d, J=8,3Hz, 1H) (CDCl ₃)
47a	H	H	Cl	H	H	N	CH	Cl	CH	4	HCl 172-173°C	3068, 2948, 1491, 1445, 1320, 1308, 1096, 968, 809, 799 KBr	1,71 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2,70 (m, 1H); 2,83 (m, 1H); 3,15-3,30 (a.c., 3H); 3,44 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 4,11 (t, J=6,5Hz, 2H); 6,20 (s, 1H); 7,41 (Syst. AB, J _{AB} =8,8Hz, 2H); 7,48 (Syst. AB, J _{AB} =8,8Hz, 2H); 7,52 (s, 1H); 8,04 (s, 1H); 10,98 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)

TABLEAU II (suite)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z ₁	Z ₂	R ₆	Z ₃	n	Sol / P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ , J=Hz (solvant)
48a	H	H	H	H	H	N	CH	H	CH	4	HCl 180-181°C	2955, 2929, 2530, 1445, 965, 761, 745 KBr	1,70-1,90 (a.c., 4H); 2,69 (m, 1H); 2,89 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,53 (m, 1H); 3,70 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,15 (t, J=6,5Hz, 2H); 6,16 (m, 1H); 6,23 (m, 1H); 7,28-7,50 (a.c., 6H); 7,78 (m, 1H); 11,26 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
49a	H	H	H	H	H	CH	N	H	N	4	HCl 122-123°C	2937, 2370, 1503, 1276, 1142, 774, 755 KBr	1,74 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,72 (m, 1H); 2,87 (m, 1H); 3,10-3,20 (a.c., 3H); 3,54 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,88 (m, 1H); 4,22 (t, J=6,6Hz, 2H); 6,15 (s, 1H); 7,27-7,70 (a.c., 3H); 7,47 (m, 2H); 7,97 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 11,20 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
50a	H	H	H	H	H	CPh	N	H	CH	4	HCl 170-171°C	2930, 2554, 1469, 1459, 1444, 1278, 1075, 774, 762, 749, 732, 711, 702, 690 KBr	1,62-1,78 (a.c., 4H); 2,75 (m, 2H); 3,00 (m, 2H); 3,25 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 4,08 (t, J=6,7Hz, 2H); 6,13 (s, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,24-7,40 (a.c., 3H); 7,42-7,52 (a.c., 6H); 7,62 (Syst. AB, J _{AB} =7,6Hz, 2H) (DMSO-d ₆)
51a	H	H	H	H	H	CH	CH	H	CH	4	HCl 197-199°C	2930, 2482, 1448, 1280, 1090, 732 KBr	1,60-1,80 (a.c., 4H); 2,70 (m, 1H); 2,84 (m, 1H); 3,08-3,22 (a.c., 3H); 3,50 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,86-3,96 (a.c., 3H); 5,97 (t, J=2,1Hz, 2H); 6,16 (m, 1H); 6,76 (t, J=2,1Hz, 2H); 7,25-7,50 (a.c., 5H); 10,74 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)
52a	H	H	H	H	H	CH	CH	H	CH	4	58-60°C	2928, 1498, 1280, 1262, 1137, 1087, 1060, 747, 723, 691 KBr	1,58 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,47 (t, J=7,5Hz, 2H); 2,58 (m, 2H); 2,68 (m, 2H); 3,13 (m, 2H); 3,92 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,06 (m, 1H); 6,15 (t, J=2,2Hz, 2H); 6,67 (t, J=2,2Hz, 2H); 7,24-7,42 (a.c., 5H) (CDCl ₃)

TABLEAU II (suite)

Ex	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Z ₁	Z ₂	Z ₃	n	Sel / P.F.	IR cm ⁻¹	¹ H-RMN (300 MHz), δ, J=Hz (solvant)
53a	H	H	H	H	H	CH=CH-CH=CH-C	N	CCl		4	Huile	2939, 1495, 1467, 1338, 745 film	1,58 (quin, J=7,6Hz, 2H); 1,99 (quin, J=7,6Hz, 2H); 2,47 (m, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 4,36 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,04 (m, 1H); 7,18-7,42 (a.c., 8H); 7,67 (d, J=7,6Hz, 1H) (CDCl ₃)
54a	H	H	H	H	H	CH=CH-CH=CH-C	N	CCl		4	HCl 164-165°C	3460, 2940, 2550, 1338, 743 KBr	1,80 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,70 (m, 1H); 2,87 (m, 1H); 3,07-3,22 (a.c., 3H); 3,52 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 3,87 (m, 1H); 4,43 (t, J=6,6Hz, 2H); 6,14 (s, 1H); 7,20-7,52 (a.c., 7H); 7,65 (m, 1H); 7,79 (m, 1H); 11,16 (b.a., 1H) (DMSO-d ₆)

ESSAIS BIOLOGIQUES

LIAISON AU RECEPTEUR DE SEROTONINE (5HT_{1A})

[0076] On utilise un homogénéisat d'hippocampe de rat en suivant une modification du procédé de S.J. Peroutka, J. of Neurochem., 47(2), 529-540 (1986). Comme radiocoordinat on utilise [3H]8-OH-DPAT et pour mesurer l'union non spécifique on utilise de la sérotonine. Le temps d'incubation est de 15 minutes à une température de 37°C. On sépare le radiocoordinat uni à la protéine par filtration sur filtres de fibre de verre et on détermine la radioactivité retenue sur le filtre par scintillation liquide. On calcule les constantes d'inhibition (K_i, nM) par analyse de régression non linéaire en utilisant le programme EBDA/LIGAND (Munson et Rodbard, Analytical Biochemistry, 107, 220 (1980).

LIAISON AU RECEPTEUR SIGMA

[0077] On utilise un homogénéisat de cerveau (moins le cervelet) de cobaye en suivant une modification du procédé de L. Radesca et al., J. Med. Chem., 34, 3058-3065 (1991). Comme radiocoordinat on utilise [3H] (+)-3-PPP et pour mesurer l'union non spécifique on utilise de l'halopéridol. Le temps d'incubation est de 120 minutes à une température de 25°C. On sépare le radiocoordinat uni à la protéine par filtration sur filtres de fibre de verre et on détermine la radioactivité retenue sur le filtre par scintillation liquide. On calcule les constantes d'inhibition (K_i, nM) par analyse de régression non linéaire en utilisant le programme EBDA/LIGAND (Munson et Rodbard, Analytical Biochemistry, 107, 220 (1980).

TABLEAU III

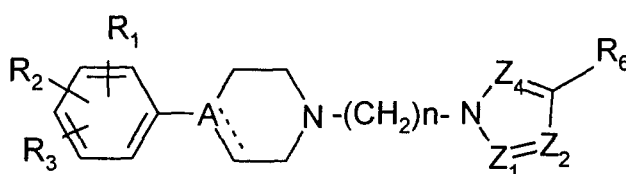
LIAISON				
	Sigma		5-HT _{1A}	
Exemple	K _i (nM)	%Des (10 ₋₆ M)	K _i (nM)	%Des (10 ₋₆ M)
1	6,6	93		
2	15	90		
5	6,4	94		12
6	4,3	95		
1a	46	86	37	94
2a		82		78
3a	11	97	56	90
4a	11	93	199	72
5a	19	96	6,1	97
6a		91	9,0	100
7a		96	0,4	98
8a		97		90
9a		97	4,6	100
10a	40	88	1,3	100
11a		92		93
14a		94		94
15a	8,4	94		98
16a	17	95		86
BMY 14802	733			

[0078] La posologie quotidienne en médecine humaine est comprise entre 1 milligramme et 500 milligrammes de produit qui peut être administré en une ou plusieurs prises. On prépare les compositions sous des formules compatibles avec le mode d'administration utilisé, comme par exemple comprimés, dragées, capsules, suppositoires, solutions ou suspensions. On prépare ces compositions par des procédés connus, et elles comprennent de 1 à 60 % en poids de principe actif (composé de formule générale I) et de 40 à 99 % en poids de véhicule pharmaceutique approprié et compatible avec le principe actif et la forme physique de la composition utilisée. A titre d'exemple on présente la formule d'un comprimé qui contient un produit de l'invention.

Exemple de formule pour comprimé	
Exemple 11a	5 mg
Lactose	60 mg
Cellulose cristalline	25 mg
Povidone K 90	5 mg
Amidon prégélatinisé	3 mg
Dioxyde de silice colloïdal	1 mg
Stéarate de magnésium	1 mg
Poids total	100 mg

Revendications

1. Les composés de formule générale (1)



et leurs sels physiologiquement acceptables, dans laquelle

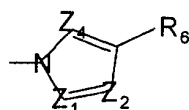
R_1 , R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant 1 à 6 atomes de carbone, un radical perfluoroalkyle, un radical phényle éventuellement substitué par un halogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant 1 à 6 atomes de carbone ou un radical alcoyle, deux radicaux adjacents pouvant former un cycle aromatique ou saturé :

A représente un atome de carbone et la ligne pointillée représente une liaison additionnelle :

n vaut 4 ;

Z_1 représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué qui peut être représenté par C- R_4 ;
 Z_2 représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué qui peut être représenté par C- R_5 ;
 Z_4 représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué qui peut être représenté par C- R_7 ;
 R_4 , R_5 , R_6 et R_7 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant 1 à 6 atomes de carbone, un radical hydroxyle, un radical alcoyle, un radical phényle éventuellement substitué par un halogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant 1 à 6 atomes de carbone, ou bien deux radicaux adjacents peuvent faire partie d'un autre cycle, aromatique ou non,

le groupement



ne contenant pas de fonction carbonyle et ne représentant pas un radical tricyclique.

2. Les composés inclus dans la formule générale (I) selon la revendication 1, choisis dans le groupe suivant :

1. 4-chloro-1-[4-(4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)butyl]-1H-pyrazole

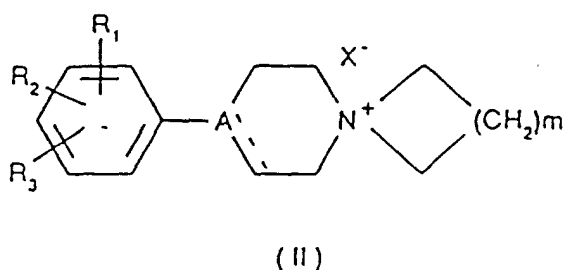
EP 0 721 455 B9 (W1B1)

2. 4,5-dichloro-1-[4-(4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)butyl]-2-méthyl-1H-imidazole
3. 1-[4-(4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)butyl]-1H-benzimidazole
4. 1-[4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)butyl]-1H-1,2,4-triazole
5. 4-chloro-1-[4-[4-(4-chlorophényl)-4-hydroxy-1-pipéridinyl]butyl]-1H-pyrazole
6. 4,5-dichloro-1-[4-[4-hydroxy-4-(4-chlorophényl)-1-pipéridinyl]butyl]-2-méthyl-1H-imidazole
7. 4-chloro-1-[4-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhylphényl)-1-pipéridinyl]butyl]-1H-pyrazole
8. 4,5-dichloro-1-[4-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhylphényl)-1-pipéridinyl]butyl]-2-méthyl-1H-imidazole
9. 4,5-dichloro-1-[4-[4-(4-fluorophényl)-4-hydroxy-1-pipéridinyl]butyl]-2-méthyl-1H-imidazole
10. 1-[4-(4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)butyl]indole
11. 4,5-dichloro-1-[4-[4-hydroxy-4-(4-méthylphényl)-1-pipéridinyl]butyl]-2-méthyl-1H-imidazole
12. 1-[4-(4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)butyl]-1H-pyrazole
13. 1-[4-(4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)butyl]-1H-indazole
14. 2-[4-(4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)butyl]-2H-indazole
15. 4-chloro-1-[4-[4-hydroxy-4-(4-méthylphényl)-1-pipéridinyl]butyl]-1H-pyrazole
16. 4-chloro-1-[4-[4-hydroxy-4-(4-méthoxyphényl)-1-pipéridinyl]butyl]-1H-pyrazole
17. 1-[4-(4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)butyl]-2-phényl-1H-imidazole
18. 1-[4-[4-hydroxy-4-(4-méthylphényl)-1-pipéridinyl]butyl]-1H-benzimidazole
19. 4,5-diphényl-1-[4-(4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)butyl]-1H-imidazole
20. 4-chloro-1-[4-[4-hydroxy-4-(1-naphtyl)-1-pipéridinyl]butyl]-1H-pyrazole
21. 4-chloro-1-[4-[4-hydroxy-4-(2-naphtyl)-1-pipéridinyl]butyl]-1H-pyrazole
22. 4-chloro-1-[4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-pyrazole
23. 1-[4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-benzimidazole
24. 1-[4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-1,2,4-triazole
25. 4-chloro-1-[4-[4-(4-chlorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-pyrazole
26. 4,5-dichloro-1-[4-[4-(4-chlorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-2-méthyl-1H-imidazole
27. 4-chloro-1-[4-[4-(3-trifluorométhylphényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-pyrazole
28. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-[4-[4-(3-trifluorométhylphényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-imidazole
29. 4-chloro-1-[4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-pyrazole
30. 4,5-dichloro-1-[4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-2-méthyl-1H-imidazole
31. 4,5-dichloro-1-[4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-2-méthyl-1H-imidazole
32. Chlorhydrate de 4,5-dichloro-1-[4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-2-méthyl-1H-imidazole
33. Dichlorhydrate de 4,5-dichloro-1-[4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-2-méthyl-1H-imidazole
34. 1-[4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]indole
35. 1-[4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]indole
36. 4,5-dichloro-2-méthyl-1-[4-[4-(4-méthylphényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-imidazole
37. 1-[4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-pyrazole
38. 1-[4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-indazole
39. 2-[4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-2H-indazole
40. 4-chloro-1-[4-[4-(4-méthylphényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-pyrazole
41. 4-chloro-1-[4-[4-(4-méthoxyphényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-pyrazole
42. 2-phényl-1-[4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-imidazole
43. 1-[4-[4-(4-méthylphényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-benzimidazole
44. R₄, R₅, R₆ et R₇ ne font pas partie d'un autre cycle aromatique ou non, 4,5-diphényl-1-[4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-imidazole
45. 4-chloro-1-[4-[4-(1-naphtyl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-pyrazole
46. 4-chloro-1-[4-[4-(2-naphtyl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-pyrazole
47. Chlorhydrate de 1-[4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-benzimidazole
48. 1-[4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-benzimidazole
49. Chlorhydrate de 1-[4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-benzimidazole
50. Chlorhydrate de 4,5-dichloro-2-méthyl-1-[4-[4-(3-trifluorométhylphényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-imidazole
51. Chlorhydrate de 4-chloro-1-[4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-pyrazole
52. Chlorhydrate de 1-[4-[4-(4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-indazole
53. Chlorhydrate de 4,5-dichloro-1-[4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-2-méthyl-1H-imidazole
54. Chlorhydrate de 4-(4-chlorophényl)-1-[4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl]-1H-pyrazole

55. 4-(4-chlorophényl)-1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydro-pyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole
 56. Chlorhydrate de 1-{4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-triazole
 57. 1-{4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-triazole
 58. 1-{4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-2-méthyl-1H-benzimidazole
 59. 1-{4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-indazole
 60. 2-{4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-2H-indazole
 61. Chlorhydrate de 2-{4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-2H-benzotriazole
 62. 2-{4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-2H-benzotriazole
 63. Chlorhydrate de 1-{4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-benzotriazole
 64. 1-{4-[4-(4-fluorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-benzotriazole
 65. Chlorhydrate de 4-chloro-1-{4-[4-(4-chlorophényl)-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole
 66. Chlorhydrate de 1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole
 67. Chlorhydrate de 1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-triazole
 68. Chlorhydrate de 2-phényl-1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-imidazole
 69. Chlorhydrate de 1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrrole
 70. 1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrrole
 71. 4-(4-chlorophényl)-1-[4-(4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)butyl]-1H-pyrazole
 72. 1-{4-[4-(4-fluorophényl)-4-hydroxy-1-pipéridinyl]butyl}-1H-benzimidazole
 73. 4-chloro-1-{4-[4-hydroxy-4-(3-trifluorométhylphényl)-1-pipéridinyl]butyl}-1H-pyrazole
 74. 1-{4-[4-(4-fluorophényl)-4-hydroxy-1-pipéridinyl]butyl}-1H-indazole
 75. 2-{4-[4-(4-fluorophényl)-4-hydroxy-1-pipéridinyl]butyl}-2H-indazole
 76. 2-{4-[4-(4-fluorophényl)-4-hydroxy-1-pipéridinyl]butyl}-2H-benzotriazole
 77. 1-{4-[4-(4-fluorophényl)-4-hydroxy-1-pipéridinyl]butyl}-2H-benzotriazole
 78. 3-chloro-1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-indazole
 79. Chlorhydrate de 3-chloro-1-{4-[4-phényl-1-(1,2,3,6-tétrahydropyridinyl)]butyl}-1H-indazole.

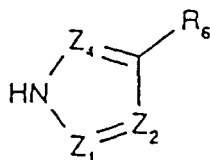
3. Procédés de préparation des composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 ou 2, **caractérisés en ce qu'on effectue, au minimum, l'une des réactions suivantes :**

3.1/ réaction d'un composé de spiranne de formule générale (II)



dans laquelle

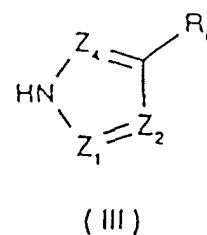
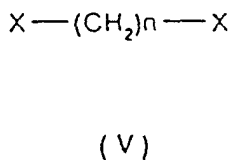
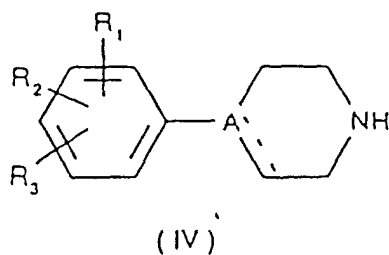
R₁, R₂, R₃ et A ont la signification indiquée ci-dessus, m vaut 3 et X représente un groupe sortant, comme chloro, bromo, mésoxy ou tosyloxy, avec un hétérocycle azoté de formule générale (III)



dans laquelle

Z_1 , Z_2 , Z_4 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus ;

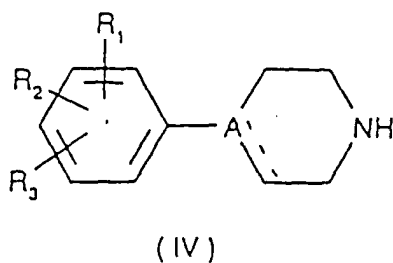
3.2/ réaction simultanée "one pot" entre un dérivé de formule générale (IV), un agent alkylant de formule générale (V) et un hétérocycle azoté de formule générale (III)



où

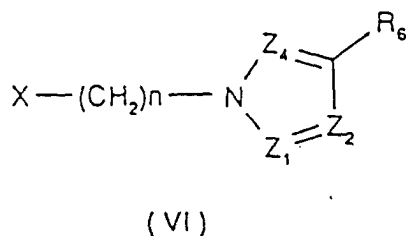
R_1 , R_2 , R_3 , A, X, n, Z_1 , Z_2 , Z_4 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus ;

3.3/ réaction dans des conditions d'alkylation des amines de formule générale (IV)



dans laquelle

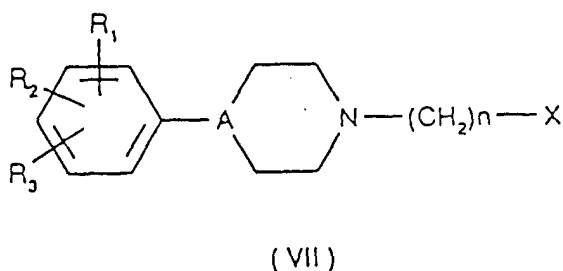
R_1 , R_2 , R_3 et A ont la signification indiquée ci-dessus, avec les dérivés de formule générale (VI)



dans laquelle

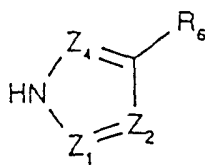
X, n, Z_1 , Z_2 , Z_4 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus ;

3.4/ réaction dans des conditions d'alkylation d'un composé de formule générale (VII)



dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 , n, X et A ont la signification indiquée ci-dessus, avec un hétérocycle azoté de formule générale (III)

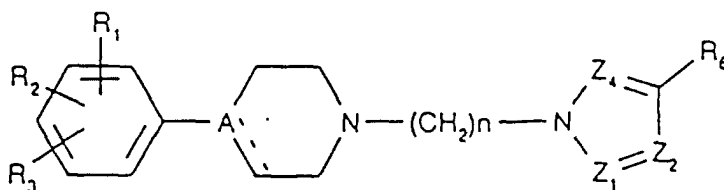


(III)

dans laquelle

Z_1 , Z_2 , Z_4 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus ;

3.5/ déshydratation de composés de formule générale (I)

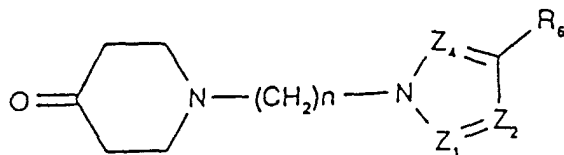


(I)

dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 , n , Z_1 , Z_2 , Z_4 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus, A représente un atome de carbone uni à un groupe hydroxyle (C-OH) et la ligne pointillée représente un défaut de liaison additionnelle ;

3.6/ addition de réactifs organo-métalliques - par exemple phényl-lithium ou bromure de phényl-magnésium - à des composés de formule générale (VIII)

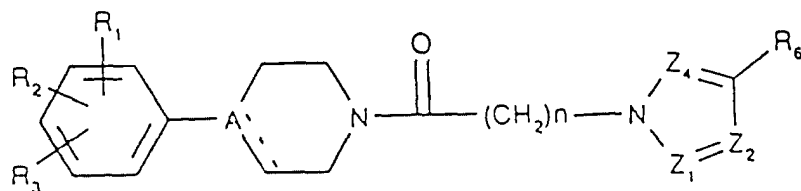


(VIII)

dans laquelle

n , Z_1 , Z_2 , Z_4 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus ;

3.7/ réduction de composés de formule générale (IX)



(IX)

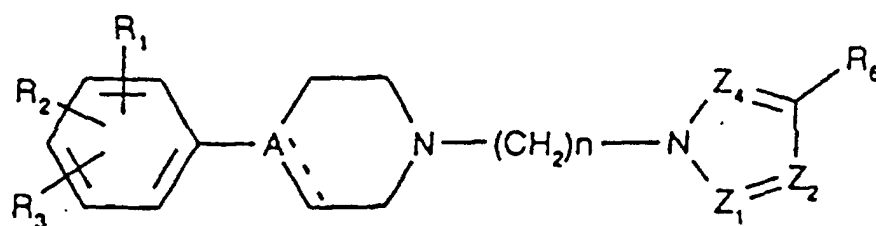
dans laquelle

R_1 , R_2 , R_3 , A, n, Z_1 , Z_2 , Z_4 et R_6 ont la signification indiquée ci-dessus.

4. Comme médicaments, les composés de formule générale (I) et leurs sels physiologiquement acceptables selon l'une des revendications 1 ou 2, en particulier comme médicaments à activité thérapeutique pour le traitement de l'anxiété, la psychose, l'épilepsie, la convulsion, les problèmes de motricité, l'amnésie, les maladies cérébrovasculaires, la démence sénile.
5. Compositions pharmaceutiques **caractérisées par le fait qu'elles** contiennent, outre un excipient pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé de formule générale (I) ou un de ses sels physiologiquement acceptables, selon l'une des revendications 1 ou 2.

Claims

1. Compounds of general formula (I)



and their physiologically acceptable salts, in which R_1 , R_2 and R_3 , which are identical or different, each represent a hydrogen atom, a halogen atom, a linear or branched alkyl radical comprising 1 to 6 carbon atoms, a perfluoroalkyl radical, a phenyl radical optionally substituted by a halogen or a linear or branched alkyl radical comprising 1 to 6 carbon atoms or an alkoxy radical, it being possible for two adjacent radicals to form an aromatic or saturated ring,

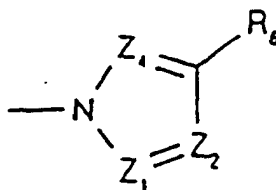
A represents a carbon atom and the dotted line represents an additional bond,
n has the value 4,

Z_1 represents a nitrogen atom or a substituted carbon atom which can be represented by C- R_4 ,

Z_2 represents a nitrogen atom or a substituted carbon atom which can be represented by C- R_5 ,

Z_4 represents a nitrogen atom or a substituted carbon atom which can be represented by C- R_7 ,

R_4 , R_5 , R_6 and R_7 , which are identical or different, represent a hydrogen atom, a halogen atom, a linear or branched alkyl radical comprising 1 to 6 carbon atoms, a hydroxyl radical, an alkoxy radical, a phenyl radical optionally substituted by a halogen or a linear or branched alkyl radical comprising 1 to 6 carbon atoms or else two adjacent radicals can form part of another ring, which may or may not be aromatic, the group



not comprising a carbonyl functional group and not representing a tricyclic radical.

2. Compounds included in the general formula (I) according to Claim 1, chosen from the following group:

1. 4-Chloro-1-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidiny)-butyl]-1H-pyrazole
2. 4,5-Dichloro-1-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidiny)butyl]-2-methyl-1H-imidazole
3. 1-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidiny)butyl]-1H-benzimidazole
4. 1-[4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidiny)butyl]-1H-1,2,4-triazole
5. 4-Chloro-1-[4-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]butyl]-1H-pyrazole

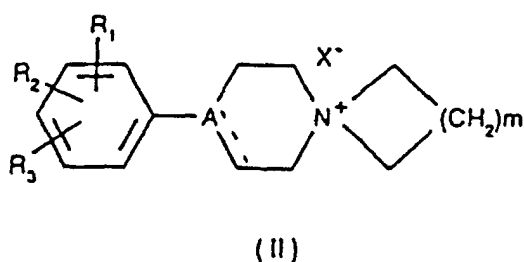
EP 0 721 455 B9 (W1B1)

6. 4,5-Dichloro-1-{4-[4-hydroxy-4-(4-chlorophenyl)-1-piperidinyl]butyl}-2-methyl-1H-imidazole
7. 4-Chloro-1-{4-[4-hydroxy-4-(3-trifluoromethylphenyl)-1-piperidinyl]butyl}-1H-pyrazole
8. 4,5-Dichloro-1-{4-[4-hydroxy-4-(3-trifluoromethylphenyl)-1-piperidinyl]butyl}-2-methyl-1H-imidazole
9. 4,5-Dichloro-1-{4-[4-(4-fluorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]butyl}-2-methyl-1H-imidazole
10. 1-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)butyl]indole
11. 4,5-Dichloro-1-{4-[4-hydroxy-4-(4-methylphenyl)-1-piperidinyl]butyl}-2-methyl-1H-imidazole
12. 1-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)butyl]-1H-pyrazole
13. 1-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)butyl]-1H-indazole
14. 2-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)butyl]-2H-indazole
15. 4-Chloro-1-{4-[4-hydroxy-4-(4-methylphenyl)-1-piperidinyl]butyl}-1H-pyrazole
16. 4-Chloro-1-{4-[4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-1-piperidinyl]butyl}-1H-pyrazole
17. 1-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)butyl]-2-phenyl-1H-imidazole
18. 1-{4-[4-Hydroxy-4-(4-methylphenyl)-1-piperidinyl]butyl}-1H-benzimidazole
19. 4,5-Diphenyl-1-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)butyl]-1H-imidazole
20. 4-Chloro-1-{4-[4-hydroxy-4-(1-naphthyl)-1-piperidinyl]butyl}-1H-pyrazole
21. 4-Chloro-1-{4-[4-hydroxy-4-(2-naphthyl)-1-piperidinyl]butyl}-1H-pyrazole
22. 4-Chloro-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole
23. 1-{4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-benzimidazole
24. 1-{4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-1,2,4-triazole
25. 4-Chloro-1-{4-[4-(4-chlorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole
26. 4,5-Dichloro-1-{4-[4-(4-chlorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-2-methyl-1H-imidazole
27. 4-Chloro-1-{4-[4-(3-trifluoromethylphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole
28. 4,5-Dichloro-2-methyl-1-{4-[4-(3-trifluoromethylphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-imidazole
29. 4-Chloro-1-{4-[4-(4-fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole
30. 4,5-Dichloro-1-{4-[4-(4-fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-2-methyl-1H-imidazole
31. 4,5-Dichloro-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-2-methyl-1H-imidazole
32. 4,5-Dichloro-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-2-methyl-1H-imidazole hydrochloride
33. 4,5-Dichloro-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-2-methyl-1H-imidazole dihydrochloride
34. 1-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}indole
35. 1-{4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}indole
36. 4,5-Dichloro-2-methyl-1-{4-[4-(4-methylphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-imidazole
37. 1-{4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole
38. 1-{4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-indazole
39. 2-[4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl]-2H-indazole
40. 4-Chloro-1-{4-[4-(4-methylphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole
41. 4-Chloro-1-{4-[4-(4-methoxyphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole
42. 2-Phenyl-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-imidazole
43. 1-{4-[4-(4-Methylphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-benzimidazole
44. R₄, R₅, R₆ and R₇ do not form part of another aromatic or non-aromatic ring, 4,5-diphenyl-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-imidazole
45. 4-Chloro-1-{4-[4-(1-naphthyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole
46. 4-Chloro-1-{4-[4-(2-naphthyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole
47. 1-{4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-benzimidazole hydrochloride
48. 1-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-benzimidazole
49. 1-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-benzimidazole hydrochloride
50. 4,5-Dichloro-2-methyl-1-{4-[4-(3-trifluoromethylphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-imidazole hydrochloride
51. 4-Chloro-1-{4-[4-(4-fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole hydrochloride
52. 1-{4-[4-(4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-indazole hydrochloride
53. 4,5-Dichloro-1-{4-[4-(4-fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-2-methyl-1H-imidazole hydrochloride
54. 4-(4-Chlorophenyl)-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole hydrochloride
55. 4-(4-Chlorophenyl)-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole
56. 1-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-triazole hydrochloride
57. 1-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-triazole
58. 1-(4-[4-(4-Fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl)-2-methyl-1H-benzimidazole
59. 1-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-indazole

60. 2-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-2H-indazole
61. 2-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-2H-benzotriazole hydrochloride
62. 2-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-2H-benzotriazole
63. 1-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-benzotriazole hydrochloride
64. 1-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-benzotriazole
65. 4-Chloro-1-{4-[4-(4-chlorophenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazole hydrochloride
66. 1-{4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]-butyl}-1H-pyrazole hydrochloride
67. 1-{4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]-butyl}-1H-triazole hydrochloride
68. 2-Phenyl-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-imidazole hydrochloride
69. 1-{4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]-butyl}-1H-pyrrole hydrochloride
70. 1-{4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]-butyl}-1H-pyrrole
71. 4-(4-Chlorophenyl)-1-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)butyl]1H-pyrazole
72. 1-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]-butyl}-1H-benzimidazole
73. 4-Chloro-1-{4-[4-hydroxy-4-(3-trifluoromethylphenyl)-1-piperidinyl]butyl}-1H-pyrazole
74. 1-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]-butyl}-1H-indazole
75. 2-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]-butyl}-2H-indazole
76. 2-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]-butyl}-2H-benzotriazole
77. 1-{4-[4-(4-Fluorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]-butyl}-2H-benzotriazole
78. 3-Chloro-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)butyl]-1H-indazole
79. 3-Chloro-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)butyl]-1H-indazole hydrochloride.

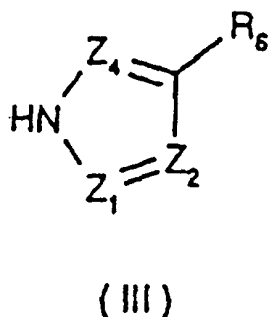
3. Processes for the preparation of the compounds of general formula (I) according to either of Claims 1 and 2, **characterized in that** at least one of the following reactions is carried out:

3.1/ reaction of a spiran compound of general formula (II)



in which

R_1 , R_2 , R_3 and A have the meaning indicated above, m has the value 3 and X represents a leaving group, such as chloro, bromo, mesyloxy or tosyloxy, with a nitrogenous heterocycle of general formula (III)

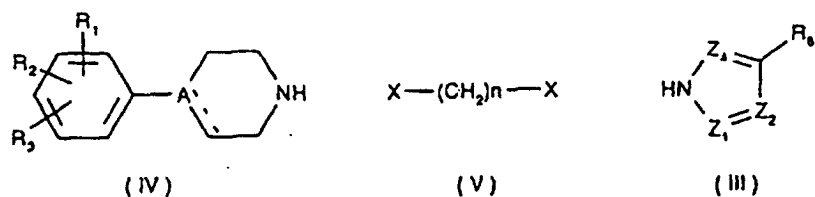


in which

Z_1 , Z_2 , Z_4 and R_6 have the meaning indicated above;

3.2/ simultaneous "one pot" reaction between a derivative of general formula (IV), an alkylating agent of general

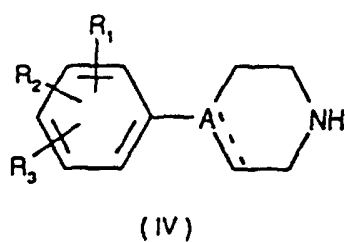
formula (V) and a nitrogenous heterocycle of general formula (III)



where

R_1 , R_2 , R_3 , A, X, n, Z_1 , Z_2 , Z_4 and R_6 have the meaning indicated above;

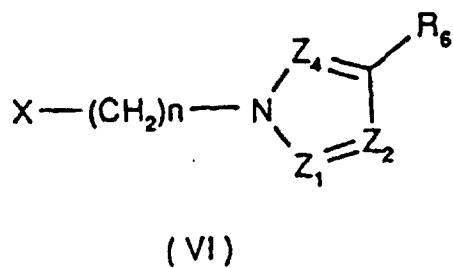
3.3/ reaction under alkylation conditions of amines of general formula (IV)



in which

R_1 , R_2 , R_3 and A have the meaning indicated above,

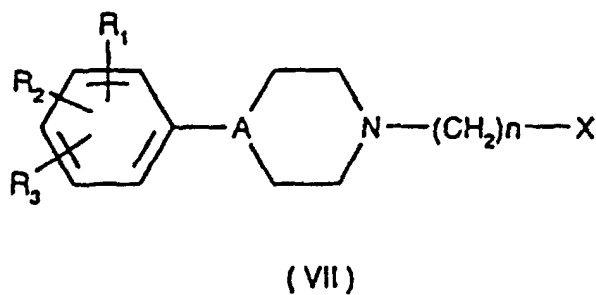
with the derivatives of general formula (VI)



in which

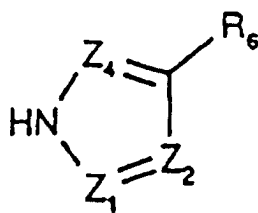
X, n, Z_1 , Z_2 , Z_4 and R_6 have the meaning indicated above;

3.4/ reaction under alkylation conditions of a compound of general formula (VII)



in which

R_1 , R_2 , R_3 , n, X and A have the meaning indicated above, with a nitrogenous heterocycle of general formula (III)

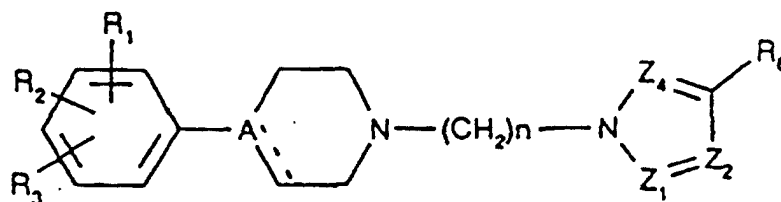


(III)

in which

Z_1 , Z_2 , Z_4 and R_6 have the meaning indicated above;

3.5/ dehydration of compounds of general formula (I)

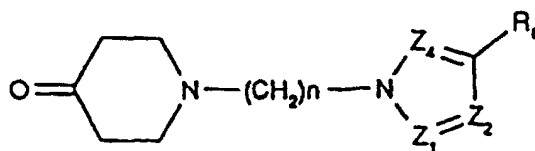


(I)

in which

R_1 , R_2 , R_3 , n , Z_1 , Z_2 , Z_4 and R_6 have the meaning indicated above, A represents a carbon atom linked to a hydroxyl group (C-OH) and the dotted line represents the absence of an additional bond;

3.6/ addition of organometallic reagents, for example phenyllithium or phenylmagnesium bromide, to compounds of general formula (VIII)

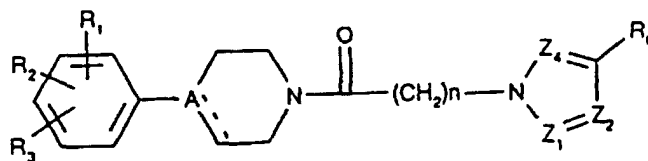


(VIII)

in which

n , Z_1 , Z_2 , Z_4 and R_6 have the meaning indicated above;

3.7 reduction of compounds of general formula (IX)



(IX)

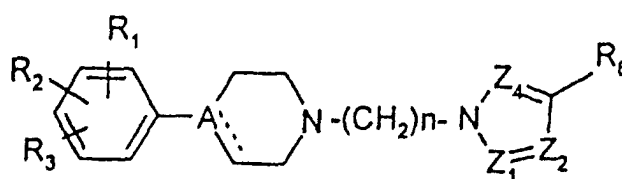
in which

R_1 , R_2 , R_3 , A, n, Z_1 , Z_2 , Z_4 and R_6 have the meaning indicated above.

4. Compounds of general formula (I) and their physiologically acceptable salts according to either of Claims 1 and 2 as medicaments, in particular as medicaments possessing therapeutic activity for the treatment of anxiety, psychosis, epilepsy, convulsion, motoricity problems, amnesia, cerebrovascular diseases or senile dementia.
5. Pharmaceutical compositions, **characterized in that** they contain, in addition to a pharmaceutically acceptable excipient, at least one compound of general formula (I) or one of its physiologically acceptable salts according to either of Claims 1 and 2.

Patentansprüche

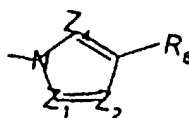
1. Verbindungen der allgemeinen Formel (1)



und ihre physiologisch annehmbaren Salze, in der

- | | |
|-----------------------------------|--|
| R_1 , R_2 und R_3 , | identisch oder verschieden, jeweils ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen linearen oder verzweigten Alkylrest, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome umfasst, einen Perfluoralkylrest, einen Phenylrest, der gegebenenfalls mit einem Halogen oder einem linearen oder verzweigten, 1 bis 6 Kohlenstoffatome umfassenden Alkylrest substituiert ist, oder einen Alkoxyrest darstellen, wobei zwei benachbarte Reste einen aromatischen oder gesättigten Zyklus bilden können; |
| A | ein Kohlenstoffatom darstellt und die gestrichelte Linie eine zusätzliche Bindung darstellt; |
| n | für 4 steht; |
| Z_1 | ein Stickstoffatom oder ein substituiertes Kohlenstoffatom darstellt, das durch C- R_4 dargestellt werden kann; |
| Z_2 | ein Stickstoffatom oder ein substituiertes Kohlenstoffatom darstellt, das durch C- R_5 dargestellt werden kann; |
| Z_4 | ein Stickstoffatom oder ein substituiertes Kohlenstoffatom darstellt, das durch C- R_7 dargestellt werden kann; |
| R_4 , R_5 , R_6 und R_7 , | identisch oder verschieden, ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen linearen oder verzweigten Alkylrest, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome umfasst, einen Hydroxylrest, einen Alkoxyrest, einen Phenylrest, der gegebenenfalls mit einem Halogen oder einem linearen oder verzweigten, 1 bis 6 Kohlenstoffatome umfassenden Alkylrest substituiert ist, darstellen, oder auch zwei benachbarte Reste Teil eines anderen Cyclus, aromatisch oder nicht, sein können, |

wobei die Gruppe



keine Carbonyl-Funktion enthält und keinen tricyclischen Rest darstellt.

2. Verbindungen, die in der allgemeinen Formel (1) gemäß Anspruch 1 eingeschlossen sind und aus der folgenden Gruppe ausgewählt sind:

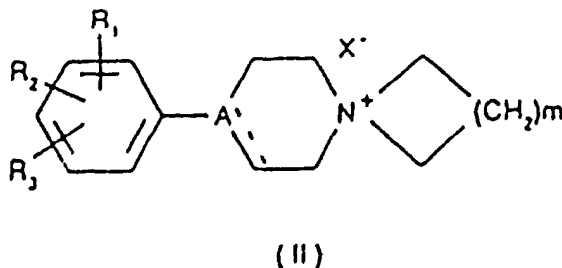
1. 4-Chlor-1-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidiny)]butyl]-1H-pyrazol
2. 4,5-Dichlor-1-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidiny)]butyl]-2-methyl-1H-imidazol
3. 1-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidiny)]butyl]-1H-benzimidazol
4. 1-[4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidiny)]butyl]-1H-1,2,4-triazol
5. 4-Chlor-1-[4-[4-(4-chlorphenyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]]butyl]-1Hpyrazol
6. 4,5-Dichlor-1-[4-[4-hydroxy-4-(4-chlorphenyl)-1-piperidiny]]butyl]-2-methyl-1H-imidazol
7. 4-Chlor-1-[4-[4-hydroxy-4-(3-trifluormethylphenyl)-1-piperidiny]]butyl]-1H-pyrazol
8. 4,5-Dichlor-1-[4-[4-hydroxy-4-(3-trifluormethylphenyl)-1-piperidiny]]butyl]-2-methyl-1H-imidazol
9. 4,5-Dichlor-1-[4-[4-(4-fluorphenyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]]butyl]-2-methyl-1H-imidazol
10. 1-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidiny)]butyl]indol
11. 4,5-Dichlor-1-[4-[4-hydroxy-4-(4-methylphenyl)-1-piperidiny]]butyl]-2-methyl-1H-imidazol
12. 1-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidiny)]butyl]-1H-pyrazol
13. 1-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidiny)]butyl]-1H-indazol
14. 2-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidiny)]butyl]-2-H-indazol
15. 4-Chlor-1-[4-[4-hydroxy-4-(4-methylphenyl)-1-piperidiny]]butyl]-1H-pyrazol
16. 4-Chlor-1-[4-[4-hydroxy-4-(4-methoxyphenyl)-1-piperidiny]]butyl]-1Hpyrazol
17. 1-[4-(4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidiny)]butyl]-2-phenyl-1H-imidazol
18. 1-[4-[4-Hydroxy-4-(4-methylphenyl)-1-piperidiny]]butyl]-1H-benzimidazol
19. 4,5-Diphenyl-1-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidiny)]butyl]-1H-imidazol
20. 4-Chlor-1-[4-[4-hydroxy-4-(1-naphthyl)-1-piperidiny]]butyl]-1H-pyrazol
21. 4-Chlor-1-[4-[4-hydroxy-4-(2-naphthyl)-1-piperidiny]]butyl]-1H-pyrazol
22. 4-Chlor-1-[4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-pyrazol
23. 1-[4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-benzimidazol
24. 1-[4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-1,2,4-triazol
25. 4-Chlor-1-[4-[4-(4-chlorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-pyrazol
26. 4,5-Dichlor-1-[4-[4-(4-chlorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-2-methyl-1H-imidazol
27. 4-Chlor-1-[4-[4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-pyrazol
28. 4,5-Dichlor-2-methyl-1-[4-[4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-imidazol
29. 4-Chlor-1-[4-[4-(4-fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1Hpyrazol
30. 4,5-Dichlor-1-[4-[4-(4-fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-2-methyl-1H-imidazol
31. 4,5-Dichlor-1-[4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-2-methyl-1H-imidazol
32. 4,5-Dichlor-1-[4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-2-methyl-1H-imidazol-Hydrochlorid
33. 4,5-Dichlor-1-[4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-2-methyl-1H-imidazol-Hydrochlorid
34. 1-[4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]indol
35. 1-[4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]indol
36. 4,5-Dichlor-2-methyl-1-[4-[4-(4-methylphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-imidazol
37. 1-[4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-pyrazol
38. 1-[4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-indazol
39. 2-[4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-2H-indazol
40. 4-Chlor-1-[4-[4-(4-methylphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1 H-pyrazol
41. 4-Chlor-1-[4-[4-(4-methoxyphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-pyrazol
42. 2-Phenyl-1-[4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1Himidazol
43. 1-[4-[4-(4-Methylphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-benzimidazol
44. R₄, R₅, R₆ und R₇ sind nicht Teil eines anderen Cyclus, aromatisch oder nicht, 4,5-Diphenyl-1-[4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1Himidazol
45. 4-Chlor-1-[4-[4-(1-naphthyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-pyrazol
46. 4-Chlor-1-[4-[4-(2-naphthyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-pyrazol
47. 1-[4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1 H-benzimidazol-Hydrochlorid
48. 1-[4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-benzimidazol
49. 1-[4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-benzimidazol-Hydrochlorid
50. 4,5-Dichlor-2-methyl-1-[4-[4-(3-trifluormethylphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-imidazol-Hydrochlorid
51. 4-Chlor-1-[4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-pyrazol-Hydrochlorid
52. 1-[4-[4-(4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-1H-indazol-Hydrochlorid
53. 4,5-Dichlor-1-[4-[4-(4-fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridiny)]butyl]-2-methyl-1H-imidazol-Hydrochloro-

rid

54. 4-(4-Chlorphenyl)-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazol-Hydrochlorid
 55. 4-(4-Chlorphenyl)-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazol
 56. 1-{4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-triazol-Hydrochlorid
 57. 1-{4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-triazol
 58. 1-{4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-2-methyl-1H-benzimidazol
 59. 1-{4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-indazol
 60. 2-{4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-2H-indazol
 61. 2-{4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-2H-benzotriazol-Hydrochlorid
 62. 2-{4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-2Hbenzotriazol
 63. 1-{4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1Hbenzotriazol-Hydrochlorid
 64. 1-{4-[4-(4-Fluorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1Hbenzotriazol
 65. 4-Chlor-1-{4-[4-(4-chlorphenyl)-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazol-Hydrochlorid
 66. 1-{4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrazol-Hydrochlorid
 67. 1-{4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-triazol-Hydrochlorid
 68. 2-Phenyl-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-imidazol-Hydrochlorid
 69. 1-{4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrrol-Hydrochlorid
 70. 1-{4-[4-Phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-pyrrol
 71. 4-(4-Chlorphenyl)-1-[4-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)butyl]-1H-pyrazol
 72. 1-{4-[4-(4-Fluorphenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]butyl}-1H-benzimidazol
 73. 4-Chlor-1-{4-[4-(4-hydroxy-4-(3-trifluormethylphenyl)-1-piperidinyl)butyl]-1H-pyrazol
 74. 1-{4-[4-(4-Fluorphenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]butyl}-1H-indazol
 75. 2-{4-[4-(4-Fluorphenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]butyl}-2H-indazol
 76. 2-{4-[4-(4-Fluorphenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]butyl}-2H-benzotriazol
 77. 1-{4-[4-(4-Fluorphenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]butyl}-2H-benzotriazol
 78. 3-Chlor-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-indazol
 79. 3-Chlor-1-{4-[4-phenyl-1-(1,2,3,6-tetrahydropyridinyl)]butyl}-1H-indazol-Hydrochlorid.

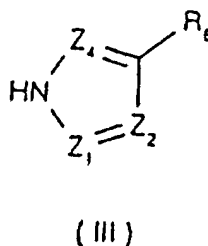
3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine der folgenden Reaktionen bewirkt:

3.1. Umsetzung einer Spiran-Verbindung der allgemeinen Formel (II)



in der

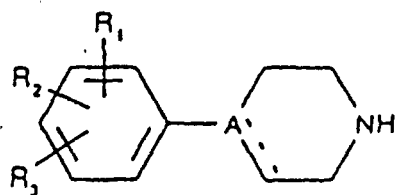
R_1 , R_2 , R_3 und A die oben angegebene Bedeutung aufweisen, m für 3 steht und X eine Abgangsgruppe, wie Chlor, Brom, Mesyloxy oder Tosyloxy, darstellt, mit einem Stickstoff-Heterocyclus der allgemeinen Formel (III)



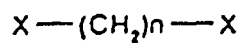
in der

Z_1 , Z_2 , Z_4 und R_6 die oben angegebene Bedeutung aufweisen;

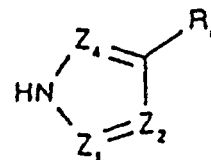
3.2. gleichzeitige "Eintopf"-Reaktion zwischen einem Derivat der allgemeinen Formel (IV), einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel (V) und einem Stickstoff-Heterocyclus der allgemeinen Formel (III)



(IV)



(V)

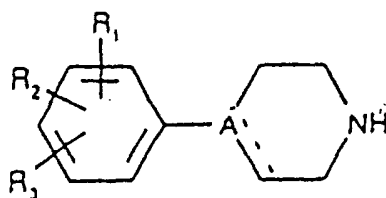


(III)

worin

R_1 , R_2 , R_3 , A , X , n , Z_1 , Z_2 , Z_4 und R_6 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

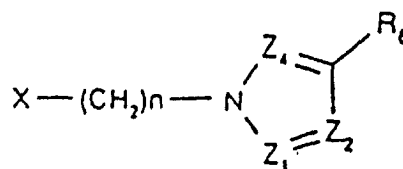
3.3. Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel (IV)



(IV)

in der

R_1 , R_2 , R_3 und A die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit Derivaten der allgemeinen Formel (VI)

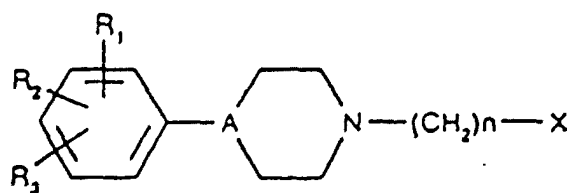


(VI)

in der

X , n , Z_1 , Z_2 , Z_4 und R_6 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, unter Alkylierungsbedingungen.

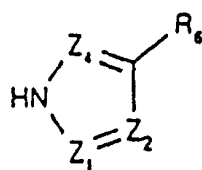
3.4 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII)



(VII)

in der

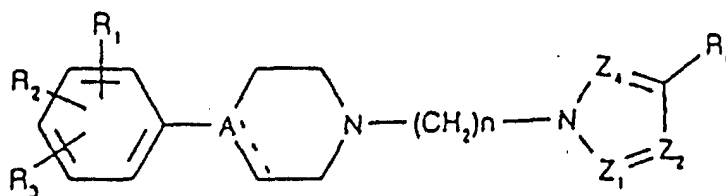
R_1 , R_2 , R_3 , n , X und A die oben angegebene Bedeutung aufweisen, mit einem Stickstoff-Heterocyclus der allgemeinen Formel (III)



(III)

in der

Z_1 , Z_2 , Z_4 und R_6 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, unter Alkylierungsbedingungen;
3.5 Dehydratisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

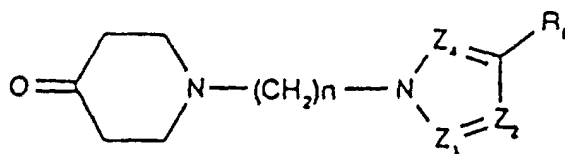


(I)

in der

R_1 , R_2 , R_3 , n , Z_1 , Z_2 , Z_4 und R_6 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, A ein Kohlenstoffatom darstellt, das mit einer Hydroxylgruppe vereinigt ist ($C-OH$), und die gestrichelte Linie das Fehlen einer zusätzlichen Bindung darstellt;

3.6 Addition von organometallischen Reagenzien - beispielsweise Phenyllithium oder Phenylmagnesiumbromid - an Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

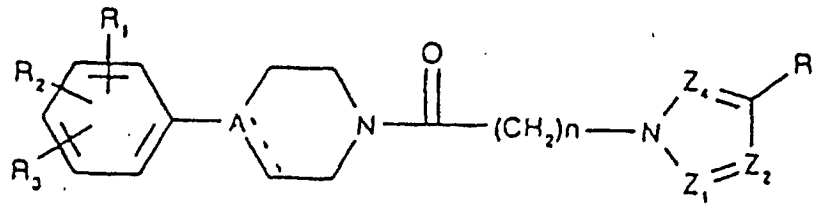


(VIII)

in der

n, Z₁, Z₂, Z₄ und R₆ die oben angegebene Bedeutung aufweisen;

3.7 Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



(IX)

in der

R₁, R₂, R₃, A, n, Z₁, Z₂, Z₄ und R₆ die oben angegebene Bedeutung aufweisen.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre physiologisch annehmbaren Salze gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 als Medikamente, insbesondere als Medikamente mit einer therapeutischen Wirkung bei der Behandlung von Angst, Psychose, Epilepsie, Krampf, Problemen der Motorik, Amnesie, zerebrovaskulären Erkrankungen, seniler Demenz.
5. Pharmazeutische Zusammensetzungen, **gekennzeichnet durch** die Tatsache, dass sie außer einem pharmazeutisch annehmbaren Träger mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer physiologisch annehmbaren Salze gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2 enthält.