

⑲ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 712 808

⑫ N° d'enregistrement national :

93 14102

⑮ Int Cl⁶ : A 61 K 31/505

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑳ Date de dépôt : 25.11.93.

㉑ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la demande : 02.06.95 Bulletin 95/22.

④⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

④⑩ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

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

⑦② Inventeur(s) : Frigola Constansa Jordi et Merce Vidal Ramon.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf Warcoin Ahner.

④④ Utilisation des dérivés de 1-{4-[4-aryl(ou hétéroaryl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1-H-azole pour la préparation de médicaments destinés au traitement des troubles de la sécrétion gastrique .

④⑤ La présente invention concerne l'utilisation des dérivés de 1-{4-[4-aryl(ou hétéroaryl)-1-pipérazinyl]-butyl}-H-azole ainsi que de leurs sels physiologiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des troubles associés à la sécrétion gastrique.

FR 2 712 808 - A1

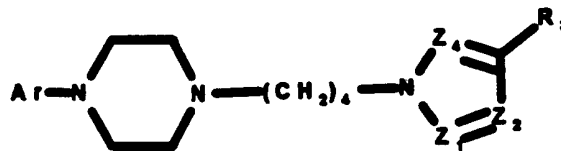


La présente invention concerne l'utilisation des dérivés de 1-{4-[4-aryl(ou hétéroaryl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1-*H*-azole ainsi que de leurs sels physiologiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des troubles associés à la sécrétion gastrique.

5 Les composés auxquels se rapporte la présente invention ont été décrits dans les brevets européens EP 382637 et EP 497659 ainsi que dans le brevet européen EP 502786 qui concerne un procédé de préparation de dérivés d'aryl (ou hétéroaryl)-pipérazinyl-butyl-azoles. Dans les brevets EP 382637 et EP 497659, nous avons revendiqué l'utilisation de ces
10 composés pour le traitement de certaines maladies du système nerveux central. Nous avons maintenant découvert que les dérivés d'aryl (ou hétéroaryl)-pipérazinyl-butyl-azoles montrent une activité antisécrétoire gastrique et que par conséquent ils sont utiles pour le traitement de l'hypersécrétion gastrique ou comme agents antiulcéreux. En particulier
15 les composés sont appropriés pour prévenir ou traiter les maladies gastrointestinales des mammifères, l'homme inclus.

Les composés préconisés dans le cadre de la présente invention répondent à la formule générale I

20



25

(I)

dans laquelle :

30 Ar représente un radical aromatique azoté ou non, choisi parmi les aryles différemment substitués, la 2-pyrimidine différemment substituée, et le 3-(1,2-benzisothiazole).

Z_1 représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué ou non qu'on peut représenter par: C- R_1 .

35

Z_2 représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué ou non qu'on peut représenter par: C- R_2 .

Z_4 représente un atome d'azote ou un atome de carbone substitué ou non qu'on peut représenter par: C- R_4 .

5 et R_1 , R_2 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, pouvant également former une partie d'un autre cycle, aromatique ou non, représentent un atome d'hydrogène, un halogène, un radical alkyle inférieur, un radical nitro, un radical hydroxy, un radical alcoxy, un radical cyano, un radical carboxylique, un radical carboxamido, un radical carboxylate
10 d'alkyle, un radical aryle ou aryle substitué, un radical sulfonique, un radical sulfonamido, substitué ou non sur le groupement amino, un radical amino ou amino substitué.

Les composés identifiés par les exemples 1 à 84 sont obtenus par les procédures décrites dans les brevets EP 382637, EP 497659 et EP 502786, et
15 les données pour leur identification sont exposées dans le tableau I. Les exemples suivants illustrent les propriétés de quelques dérivés entrant dans le cadre de la présente invention.

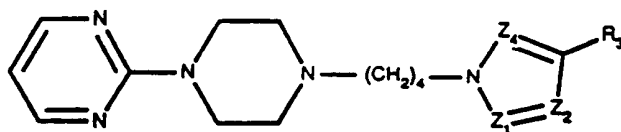
20

25

30

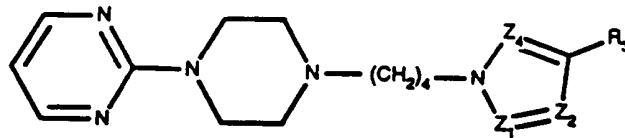
35

TABLEAU I



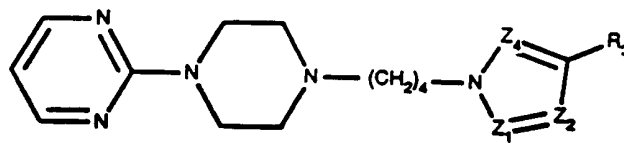
Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₄	R ₃	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J-Hz
1	CH	CH	CH	H	Huile	2941, 1585, 1547, 1500, 1360, 1260, 983, 724 (film)	CDCl ₃	1,55 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 2,25-2,55 (a.c. 6H); 3,70-4,05 (a.c. 6H); 6,13 (t, J=2,0Hz, 2H); 6,47 (t, J=4,7Hz, 1H); 6,65 (t, J=2,0Hz, 2H); 8,29 (d,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

TABLEAU I (suite)



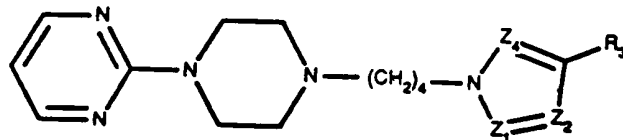
Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₄	R ₃	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
9	CPh	N	CPh	Ph	Huile	2942, 1585, 1546, 1501, 1445, 1360, 1260, 983, 698 (film)	CDCl ₃	1,55(m,4H); 1,95-2,33 (a.c. 6H); 3,69-4,07(a.c. 6H) 6,47(t,J=4,7Hz,1H); 7,13-7,67 (a.c. 15,H); 8,26 (d,J=4,7Hz,2H)
10	CMe	N	CPh	Ph	Huile	2942,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

TABLEAU I (suite)



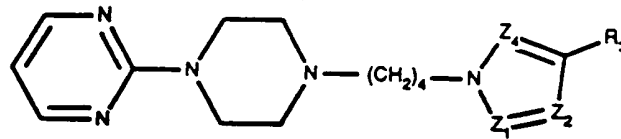
Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₄	R ₃	P. F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
15	CH	N	CH	Ph	105-107°C	2944, 1585, 1548, 1500, 1447, 1360, 1260, 983 (KBr)	DMSO-d ₆	1,45 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 2,21-2,45 (a.c. 6H); 3,60-3,75 (a.c. 4H); 4,03 (t, J=6,8Hz, 2H); 6,47 (t, J=4,7Hz, 1H); 7,21-7,79 (a.c. 7H); 8,25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

TABLEAU I (suite)



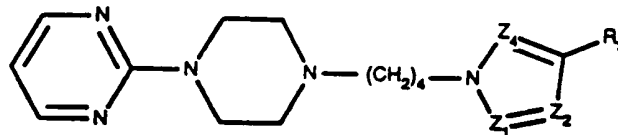
Exemple	Z ₁	Z ₄	R ₃	Z ₂	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
21	CH	N	H	N	69-71°C	2942, 1582, 1546, 1458, 1448, 1360, 1261, 1138, 1011, 983, 680 (KBr)	CDCl ₃	1,55 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,32-2,51 (a.c. 6H); 3,81 (t, J=5, 1Hz, 4H); 4,21 (t, J=7, 0Hz, 2H); 6,47 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,29 (d, J=4, 7Hz, 2H)
22	N	N	-CH=CH-CH=CH-C		97,4-98,2 °C	2946, 2863, 2823, 1585, 1547, 1483, 1358, 1256, 982, 799, 761 (KBr)	DMSO-d ₆	1,34-1,56 (m, 2H); 1,97-2,13 (m, 2H); 2,18-2,48 (a.c. 6H); 3,65 (t, J=5, 3Hz, 4H); 4,75 (t, J=6, 8Hz, 2H); 6,56 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,40 (dd, J=6, 5Hz, J'=3, 1Hz, 2H); 7,90 (dd, J=6, 6Hz, J'=3, 3Hz, 2H); 8,28 (s, 1H); 8,33 (s, 1H)
23	CH ₃	C-CH=CH-CH=CH-		N	101-102°C	2938, 2820, 1583, 1542, 1494, 1405, 1357, 1258, 983, 798, 744 (KBr)	CDCl ₃	1,56-1,93 (a.c. 4H); 2,30-2,47 (a.c. 6H); 2,58 (s, 3H); 3,79 (t, J=5, 2Hz, 4H); 4,10 (t, J=7, 3Hz, 2H); 6,43 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,22 (m, 3H); 7,67 (m, 1H); 8,26 (d, J=4, 7Hz, 2H)
24	CH	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ CH}_3 \\ \quad \\ \text{C}-\text{CH}=\text{C}-\text{C}=\text{CH}- \end{array}$		N	105-106°C	2946, 1584, 1542, 1491, 1466, 1362, 1262, 983, 800, 742 (KBr)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,25-2,43 (a.c. 12H); 3,76 (t, J=5, 0Hz, 4H); 4,07 (t, J=7, 0Hz, 2H); 6,40 (t, J=4, 7Hz, 1H); 7,11 (s, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,71 (s, 1H); 8,23 (d, J=4, 7Hz, 2H)

TABLEAU I (suite)



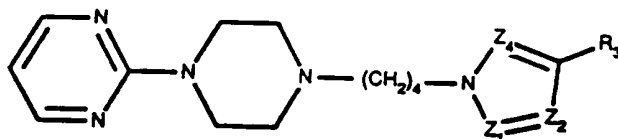
Exemple	Z_1	Z_2	R_3	Z_4	P.F.	IR cm^{-1}	RMN Solvant	1H -RMN (100 MHz), δ , J=Hz
25	N	CH	H	CH	Huile	2942, 2815, 1586, 1547, 983 (film)	$CDCl_3$	1,50 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,40 (m, 6H); 3,80 (m, 4H); 4,12 (t, 2H, J=6,9); 6,20 (t, 1H, J=1,6); 6,40 (t, 1H, J=4,7); 7,42 (dd, 2H, J=4,7; J'=1,6); 8,25 (d, 2H, J=4,7)
26	N	CMe	H	CMe	Huile	1590, 1550, 1350, 1260, 980 (film)	$CDCl_3$	1,58 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,44 (m, 6H); 3,81 (m, 4H); 3,97 (t, 2H, J=7,2); 5,78 (s, 1H); 6,43 (t, 1H, J=4,7); 8,27 (d, 2H, J=4,7)
27	N	CMe	NO_2	CMe	Huile	1590, 1550, 1350, 1260, 980 (film)	$CDCl_3$	1,60 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,49 (m, 9H); 2,63 (s, 3H); 3,82 (m, 4H); 4,09 (t, 2H, J=7); 6,48 (t, 1H, J=4,7); 8,29 (d, 2H, J=4,7)
28	N	CH	Me	CH	Huile	1590, 1550, 1500, 1360, 1260, 980 (film)	$CDCl_3$	1,52 (m, 2H); 1,95 (m, 2H); 2,05 (s, 3H); 2,37 (m, 6H); 3,81 (m, 4H); 4,05 (t, 2H, J=6,8); 6,41 (t, 1H, J=4,7); 7,13 (s, 1H); 7,27 (s, 1H); 8,25 (d, 2H, J=4,7)
29	N	CH	$-CH=CH-CH=CH-C-$		Huile	2930, 1590, 1550, 1500, 1360, 1310, 1260, 980 (film)	$CDCl_3$	1,51 (m, 2H); 1,98 (m, 2H); 2,36 (m, 6H); 3,77 (m, 4H); 4,39 (t, 2H, J=6,9); 6,40 (t, 1H, J=4,7); 7,0-7,7 (m, 4H); 7,95 (s, 1H); 8,25 (d, 2H, J=4,7)
30	N	CMe	Br	CMe	Huile	2930, 1590, 1550, 1500, 1360, 1310, 1260, 980 (film)	$CDCl_3$	1,55 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,18 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 2,38 (m, 4H); 3,80 (m, 4H); 3,99 (t, 2H, J=6,9); 6,42 (t, 1H, J=4,7); 8,25 (d, 2H, J=4,7)
31	N	CH	NO_2	CH	94-96°C	1584, 1524, 1480, 1444, 1406, 1359, 1305, 819 (KBr)	$CDCl_3$	1,5 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 2,38 (m, 6H); 3,76 (m, 4H); 4,15 (t, 2H, J=6,7); 6,42 (t, 1H, J=4,7); 8,01 (s, 1H); 8,12 (s, 1H); 8,24 (d, 2H, J=4,7)
32	N	CH	Cl	CH	2 HCl 195-8°C	3429, 2688, 1636, 1620, 1346, 1218, 971	DMSO- d_6	1,69 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,98 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 3,39-3,53 (m, 4H); 4,12 (t, 2H); 4,67 (d, 2H); 6,77 (t, 1H); 7,53 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,45 (d, 2H)

TABLEAU I (suite)



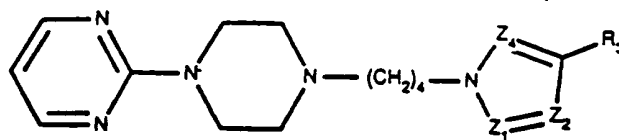
Exemple	Z_1	Z_2	R_3	Z_4	P.F.	IR cm^{-1}	RMN Solvant	$^1\text{H-RMN}$ (100 MHz), δ , J=Hz
33	N	CH	EtOOC-	CH	Huile	1715, 1586, 1222, 983 (film)	CDCl_3	1,34 (t, 3H, J=7, 1); 1,54 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,46 (m, 6H); 3,81 (m, 4H); 4,25 (m, 4H); 6,47 (t, 1H, J=4, 7); 7,90 (s, 2H); 8,29 (d, 2H, J=4, 7)
34	N	OMe	H	CPh	Huile	1586, 1547, 1360, 983 (film)	CDCl_3	1,54 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,45 (m, 6H); 3,81 (m, 4H); 4,07 (t, 2H, J=7); 6,28 (s, 1H); 6,43 (t, 1H, J=4, 7); 7,33 (m, 4H); 7,75 (m, 2H); 8,26 (d, 2H, J=4, 7)
35	N	CH	Br	CH	Huile	1586, 1547, 1360, 984 (film)	CDCl_3	1,52 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,44 (m, 6H); 3,62 (m, 4H); 4,11 (t, 2H, J=6, 7); 6,46 (t, 1H, J=4, 6); 7,42 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 8,29 (d, 2H, J=4, 6)
36	N	CH	CmN	CH	94-95°C	3076, 2231, 1587, 1551, 1258, 982 (KBr)	CDCl_3	1,54 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,40 (m, 6H); 3,81 (m, 4H); 4,20 (t, 2H, J=6, 9); 6,48 (t, 1H, J=4, 7); 7,80 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 8,29 (d, 2H, J=4, 7)
37	N	CH	F	CH	Huile	2944, 1584, 1546, 1507, 1359, 1260, 983 (film)	CDCl_3	1,45 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,36 (m, 6H); 3,77 (m, 4H); 4,0 (t, 2H, J=6, 9); 6,47 (t, 1H, J=4, 7); 7,27 (m, 2H, J=4, 8); 8,29 (d, 2H, J=4, 8)

TABLEAU I (suite)



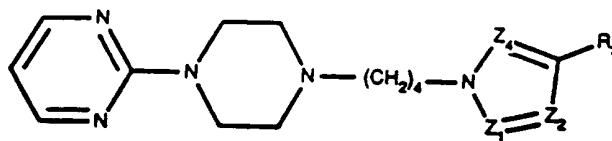
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
38	CH	CH	H ₂ N-	N	Huile	1586, 1548, 1360, 984 (film)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,43 (m, 6H); 3,4 (d large 2H); 3,8 (m, 6H); 4,0 (t, 2H, J=6,4); 6,46 (t, 1H, J=4,7); 6,98 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 8,27 (d, 2H, J=4,7)
39	CH	CH	Me-SO ₂ -NH-	N	132°C	1582, 1482, 1360, 1150, 983 (KBr)	CDCl ₃	1,58 (m, 2H); 1,93 (m, 2H); 2,45 (m, 6H); 2,94 (s, 3H); 3,8 (m, 4H); 4,11 (t, 2H, J=6,9); 6,45 (t, 1H, J=4,7); 7,4 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 8,28 (d, 2H, J=4,7)
40	CH	CH	Ph-CO-NH-	N	134-136°C	1646, 1586, 1542, 1369, (KBr)	CDCl ₃	1,55 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 1,88 (m, 2H); 2,42 (m, 6H); 3,80 (m, 4H); 4,13 (t, 2H, J=6,8); 6,51 (t, 1H, J=4,7); 7,49 (m, 4H); 7,83 (m, 2H); 8,0 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 8,28 (d, 2H, J=4,7)
41	CH	CH	Me-CO-NH-	N	80-82°C	1650, 1586, 1454, 1364, 1261, 983 (KBr)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,11 (s, 3H); 2,43 (m, 6H); 3,79 (m, 4H); 4,8 (t, 2H, J=6,8); 6,47 (t, 1H, J=4,7); 7,36 (s, 1H); 7,93 (s, 1H); 8,28 (d, 2H, J=4,6); 9,25 (s, 1H)
42	CH	CH		N	Huile	2960, 1585, 1547, 1359, 1260, 983 (film)	CDCl ₃	1,00 (t, 3H, J=7,0); 1,19 (d, 3H, J=6,3); 1,6 (m, 4H); 1,90 (m, 2H); 2,50 (m, 6H); 3,0 (m, 3H); 3,9 (m, 4H); 4,1 (t, 2H, J=6,8); 6,52 (t, 1H, J=4,7); 6,99 (s, 1H); 7,17 (s, 1H); 3,37 (d, 2H, J=4,7)
43	N	CCl	F	CH	Huile	2944, 1585, 1547, 1507, 1360, 1260, 984 (film)	CDCl ₃	1,52 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,40 (m, 6H); 3,80 (m, 4H); 4,0 (t, 2H, J=4,8); 6,45 (t, 1H, J=4,7); 7,30 (d, 1H, J=4,8); 8,29 (d, 2H, J=4,8)
44	N	CH		CH	79-82°C	2390, 1589, 1545, 1495, 1360, 1247, 983, 835, 799 (KBr)	CDCl ₃	1,62 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,45 (m, 6H); 3,81 (m, 7H); 4,16 (t, 2H, J=6,8); 6,46 (t, 1H, J=4,7); 6,9 (d, 2H, J=4,4); 7,4 (d, 2H, J=4,4); 7,55 (s, 1H); 7,7 (s, 1H); 8,28 (d, 2H, J=2,4)

TABLEAU I (suite)



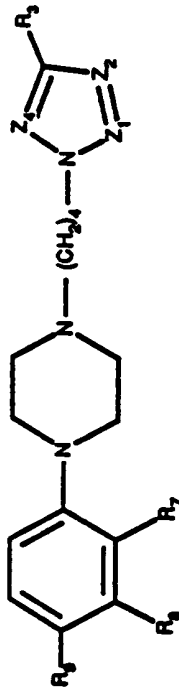
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
45	N	CH		CH	108-110°C	2946, 1586, 1549, 1485, 1395, 1257, 982, 951, 830 (KBr)	CDCl ₃	1,6(m,2H); 1,9(m,2H); 2,46(m,6H); 3,8(m,4H); 4,16(t,2H,J=6,8); 6,4(t,1H,J=4,7); 7,36(d,4H,J=1,3); 7,7(d,2H,J=6,2); 8,28(d,2H,J=2,3)
46	N	CH		CH	Huile	2943, 1586, 1487, 1359, 1260, 984, 726 (film)	CDCl ₃	1,55(m,2H); 1,80(m,2H); 2,45(m,6H); 3,81(t,4H,J=5); 4,12(t,2H,J=7); 6,25(2H,t,J=2); 6,44(1H,t,J=4,7); 6,84(m,2H); 7,5(d,2H,J=5); 8,27(d,2H,J=4,7)
47	N	CH		CH	39-42°C	2942, 1585, 1493, 1446, 1359, 1258, 983, 760 (film)	CDCl ₃	1,6(m,2H); 1,9(m,2H); 2,5(m,4H); 3,8(m,6H); 4,2(t,2H,J=6,8); 6,7(t,1H,J=4,7); 7,2-7,7(ams. compl. 5H); 8,0(s,1H); 8,2(s,1H); 8,4(d,2H,J=2,3)
48	N	CPh	H	CPh	80-82°C	2942, 1585, 1547, 1485, 1359, 1260, 983, 763, 697 (film)	CDCl ₃	1,6(m,2H); 1,9(m,2H); 2,35(m,6H); 3,8(m,4H); 4,2(t,2H,J=6,8); 6,4(t,1H,J=4,7); 6,6(s,1H); 7,2-7,4(abs. compl. 8H); 7,8(m,2H); 8,25(d,2H,J=2,4)
49	N	CH		CH	92-95°C	2931, 1584, 1548, 1490, 1358, 1167, 983 (KBr)	CDCl ₃	1,45(m,2H); 1,85(m,2H); 2,40(m,6H); 3,80(m,4H); 4,0(t,2H,J=6,7); 6,47(t,1H,J=4,6); 7,0(s,1H); 7,5(m,6H); 8,3(d,2H,2J=4,6)
50	N	CH		CH	108-110°C	2943, 1585, 1548, 1446, 1360, 1161, 984 (KBr)	CDCl ₃	1,5(m,2H); 1,85(m,2H); 2,28(m,9H); 3,8(m,4H); 4,0(m,2H); 6,45(t,1H,J=4,7); 7-7,65(m,6H); 8,27(d,2H,J=4,7)
51	N	CH	n-Bu-SO ₂ -NH-	CH	Huile	2941, 1586, 1548, 1448, 1360, 1146, 984, 755 (film)	CDCl ₃	0,91(t,3H,J=6,8); 1,45(m,4H); 1,85(m,4H); 2,40(m,6H); 3,0(m,2H); 3,80(m,4H); 4,11(t,2H,J=6,5); 6,5(t,1H,J=4,7); 7,4(m,2H); 7,5(s,1H); 8,3(d,2H,J=4,7)
52	N	CH	n-Pr-SO ₂ -NH-	CH	Huile	2940, 1586, 1548, 1447, 1360, 1146, 984, 755 (film)	CDCl ₃	1,0(t,3H,J=7,1); 1,55(m,2H); 1,9(m,4H); 2,45(m,6H); 3,0(t,2H,J=7,4); 3,8(m,4H); 4,1(t,2H,J=6,4); 6,46(t,1H,J=4,7); 7,35(m,2H); 7,5(s,1H); 8,3(d,2H,J=4,7)

TABLEAU I (suite)



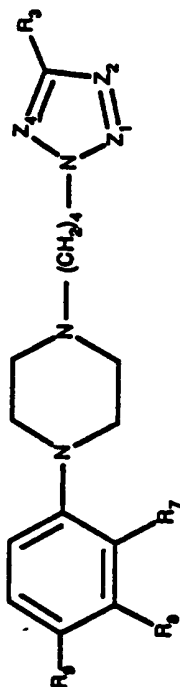
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
53	N	CH	Et-SO ₂ -NH-	CH	Huile	2943, 1586, 1548, 1447, 1360, 1146, 984, 754 (film)	CDCl ₃	1,36(m,5H); 1,9(m,2H); 2,45(m,6H); 3,0(m,2H); 3,6(m,4H); 4,1(t,2H, J=6,4); 6,45(t,1H, J=4,7); 7,39(s,1H); 7,51(s,1H); 8,3(d,2H, J=4,7);
54	N	CMe	-SO ₂ -N-Me ₂	CMe	Huile	2939, 1586, 1547, 1448, 1360, 1290, 983, 951, 788 (film)	CDCl ₃	1,7(m,4H); 2,3-3,0(abs. compl. 18H); 3,8(m,4H); 4,0(t,2H, J=6,8); 6,5(t,1H, J=4,7); 8,2(d,2H, J=2,35)
55	N	CH	-SO ₂ -N-Me ₂	CH	100-102°C	3135, 2943, 1586, 1512, 1357, 1328, 1156, 982, 728 (KBr)	CDCl ₃	1,6(m,2H); 1,9(m,2H); 2,3-2,7(abs. compl. 13H); 3,8(m,4H); 4,2(t,2H, J=6,8); 6,4(t,1H, J=4,7); 7,75(d,1H, J=4,4); 8,28(d,2H, J=2,4)
56	N	CH	-SO ₃ -H	CH	230-235°C	3330, 1590, 1556, 1449, 1220, 1178, 1049, 971, 656 (KBr)	D ₂ O	1,95(m,2H); 3,3(m,6H); 4,0(s,5H); 4,27(t,2H, J=6,1); 6,8(t,1H, J=4,8); 7,8(s,1H); 8,0(s,1H); 8,43(d,2H, J=2,4)
57	CH	N	H	CH	Huile	2940, 1585, 1500, 1360, 1260, 975, (film)	CDCl ₃	1,6(m,2H); 1,8(m,2H); 2,5(m,6H); 3,80(m,6H); 6,5(t,1H, J=4,7); 6,9(s,1H); 7,1(s,1H); 7,5(s,1H); 8,4(d,2H, J=4,7)
58	CMe	N	H	CH	Huile	2941, 1586, 1547, 1499, 1359, 1259, 983 (film)	CDCl ₃	1,72(m,4H); 2,37(s,3H); 2,44(m,6H); 3,80(m,6H); 6,45(t,1H, J=4,7); 6,85(d,2H, J=4,5); 8,27(d,2H, J=4,7)
59	CH	N	Cl	CCl	69-71°C	2946, 1584, 1543, 1492, 1359, 1254, 983, 797 (KBr)	CDCl ₃	1,4-2,1(abs. compl. 4H); 2,46(m,6H); 3,86(m,6H); 6,47(t,1H, J=4,7); 7,38(s,1H); 8,29(d,2H, J=4,7)

TABLEAU I (suite)



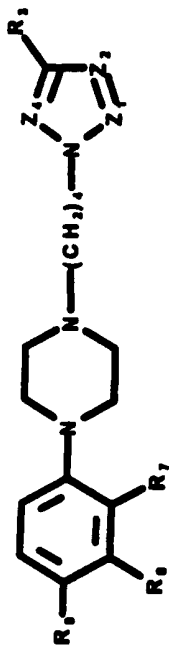
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	R ₇	R ₈	R ₉	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN (100 MHz), δ, J=Hz
60	N	CH	Cl	CH	H	H	MeO-	76-77°C	2833, 1511, 1448, 1247, 1029, 979, 824 (KBr)	DMSO-d ₆	1,43(m,2H); 1,78(m,2H); 1,71-2,48(a.c. 6H); 2,93-3,02 (m,4H); 3,67(s,3H); 4,09 t, J=6,8Hz, 2H); 6,83(s,4H); 7,52(s,1H); 7,98(s,1H)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

TABLEAU I (suite)



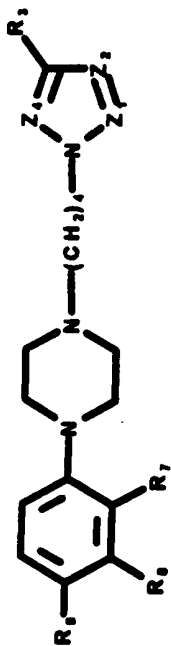
Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	R ₇	R ₈	R ₉	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
65	CH	CH	H	CH	H	H	MeO-	Huile	2943, 2815, 1512, 1455, 1244, 1037, 823, 724 (film)	CDCl ₃	1,50-1,80(a.c. 4H); 2,31-2,61(a.c. 6H); 3,06(m,4H); 3,74(s,3H); 3,81(t,J=7,0Hz,2H); 6,1(m,2H); 6,6(m,2H); 6,84(s,4H)
66	CH	CH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

TABLEAU I (suite)



Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	R ₇	R ₆	R ₈	P. F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN(100 MHz), δ, J=Hz
70	N	CH	CH	CH	Cl	H	H	Huile	2943, 2817, 1587, 1480, 1443, 1231, 1040, 971, 751, 612 (film)	DMSO-d ₆	1,40 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,2-2,6 (a.c. 6H); 2,95 (m, 4H); 4,08 (t, J=6,5 Hz, 2H); 6,95-7,41 (a.c. 4H); 7,50 (s, 1H); 7,97 (s, 1H)
71	CMe	N	Cl	CCl	Cl	H	H	89-91°C	2936, 2818, 1587, 1531, 1480, 1359, 1243, 1229, 1036, 1016, (KBr)	CDCl ₃	1,3-1,8 (a.c. 4H); 2,32 (s, 3H); 2,35-2,70 (a.c. 6H); 2,96 (m, 4H); 3,94 (t, J=7,2 Hz, 2H); 6,90-7,50 (a.c. aH);
72	N	CH	Cl	CH	H	Cl	H	Huile	2944, 2820, 1594, 1564, 1487, 1451, 1433, 1384, 1239, 987, 980 (film)	CDCl ₃	1,3-1,70 (m, 2H); 1,70-2,10 (m, 2H); 2,39 (t, J=7,4 Hz, 2H); 2,59 (m, 4H); 3,17 (m, 4H); 4,09 (t, J=, 4 Hz, 2H); 6,6-6,9 (a.c. 3H); 7,15 (t, J=8,0 Hz, 1H); 7,37 (s, 1H); 7,4 (s, 1H)
73	CMe	N	Cl	CCl	CN	H	H	80° (Dec)	2956, 2848, 2219, 1593, 1488, 1240, 1232, 1010, 765 (KBr)	CDCl ₃	1,45-1,80 (a.c. 4H); 2,37 (s, 3H); 2,20-2,70 (a.c. 6H); 3,23 (m, 4H); 3,88 (t, J=7,1 Hz, 2H); 6,90-7,06 (a.c. 2H); 7,30-7,60 (a.c. 2H)
74	CMe	N	Cl	CCl	F	H	H	Huile	2944, 2822, 1501, 1406, 1241, 1141, 754 (film)	CDCl ₃	1,30-1,80 (a.c. 4H); 2,35 (s, 3H); 2,20-2,70 (a.c. 6H); 3,10 (m, 4H); 3,87 (t, J=7 Hz, 2H); 6,70-7,07 (a.c. 4H)

TABLEAU I (suite)



Exemple	Z ₁	Z ₂	R ₃	Z ₄	R ₇	R ₈	R ₉	R ₅	P.F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN (100 Mhz), δ, J=Hz
75	N	CH	Cl	CH	CN	H	H	H	59° (dec)	2948, 2823, 2219, 1596, 1488, 1447, 1376, 1231, 971, 762 (film)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,86 (m, 2H); 2,43 (t, J=7Hz, 2H); 2,63 (m, 4H); 3,23 (m, 4H); 4,11 (t, J=6,8Hz, 2H); 6,80-7,10 (a.c. 2H); 7,25-7,65 (a.c. 4H)
76	CMe	N	Cl	CCl	H	CF ₃	H	H	Huile	2946, 2821, 1609, 1450, 1357, 1319, 1245, 1163, 1122, 697, (film)	CDCl ₃	1,35-1,75 (a.c. 4H); 2,35 (s, 3H); 2,30-2,65 (a.c. 6H); 3,22 (m, 4H); 3,87 (t, J=7,1Hz, 2H); 6,95-7,10 (a.c. 3H); 7,32 (m, 1H)
77	N	CH	Cl	CH	H	CF ₃	H	H	Huile	2947, 2821, 1610, 1450, 1357, 1319, 1163, 1123, 696 (film)	CDCl ₃	1,49 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,38 (t, J=7,2Hz, 2H); 2,53 (m, 4H); 3,21 (m, 4H); 4,08 (t, J=6,8Hz, 2H); 6,95-7,12 (a.c. 3H); 7,20-7,45 (m, 3H) [δ=7,36 s, 1H; δ=7,40 s, 1H]
78	N	CH	Cl	CH	F	H	H	H	Huile	2944, 2820, 1501, 1451, 1239, 971, 753 (film)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,89 (m, 2H); 2,41 (t, J=7,2Hz, 2H); 2,59 (m, 4H); 3,10 (m, 4H); 4,09 (t, J=6,9Hz); 6,80-7,10 (a.c. 4H); 7,37 (s, 1H); 7,40 (s, 1H)

TABLEAU I (suite)



Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	R ₃	Ar	P. F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN (100 Mhz), δ, J=Hz
79	N	CH	CH		Cl		Huile	2943, 2815, 1493, 1451, 1423, 1383, 1307, 1261, 970, 739 613 (film)	CDCl ₃	1,50 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,45 (t, J=7,2Hz, 2H); 2,60 (t, J=4,7Hz, 4H); 3,53 (t, J=5,0Hz, 4H); 4,07 (t, J=7,0Hz, 2H); 7,35 (m, 4H); 7,85 (m, 2H)
80	CMe	N		CCl	Cl		Huile	2944, 2816, 1533, 1493, 1422, 1380, 1280, 1246, 1139, 1017, 754, 665 (film)	CDCl ₃	1,55-1,85 (a.c. 4H); 2,34-2,49 (a.c. 5H); 2,62 (t, J=4,7Hz, 4H); 3,53 (t, J=5,0Hz, 4H); 3,84 (t, J=7,0Hz, 2H); 7,37 (m, 2H); 7,83 (m, 2H)
81	CH	N	N		H		102-4°C	2943, 2809, 1493, 1426, 1275, 1152, 1007, 738, 678	CDCl ₃	1,55 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 2,45 (t, J=7,3 2H); 2,64 (a.c. 4H); 3,55 (a.c. 4H); 4,22 (t, J=6,9Hz, 2H); 7,35 (m, 1H); 7,46 (m, 1H); 7,80 (d, J=8Hz, 1H); 7,90 (d, J=8Hz, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,08 (s, 1H)
82	CH	N	N	C-CH=CH-CH=CH			Huile	2944, 2828, 1495, 1459, 1422, 1285, 746 (film)	CDCl ₃	1,56 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,42 (t, J=7,1Hz, 2H); 2,61 (a.c. 4H); 3,53 (a.c. 4H); 4,19 (t, J=7,0Hz, 2H); 7,10-7,50 (a.c. 5H); 7,70-7,90 (a.c. 4H)

TABLEAU I (suite)



Exemple	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	R ₃	Ar	P. F.	IR cm ⁻¹	RMN Solvant	¹ H-RMN (100 Mhz), δ, J=Hz
83	N	CH	CH	CH	Br		84,6°C	2952, 1583, 1526, 1365, 1311, 950, (KBr)	CDCl ₃	1,57 (m,2H); 1,90 (m,2H); 2,45 (m,6H); 380 (t,4H, J=6,8); 744 (d,2H,J=4); 8,29 (s,2H)
84	N	CH	CH	CH	Cl		85-86°C	1585, 1525, 1495, 1364, (KBr)	CDCl ₃	1,50 (m,2H); 1,86 (m,2H); 2,40 (m,6H); 3,76 (m,4H); 4,08 (m,2H); 7,4 (t,2H, J=6,9); 8,25 (s,2H)

Activité inhibitrice de la sécrétion acide gastrique. Méthode de Shay
[Shay, H.; Komarov, S.A.; Fels, S.S.; Merange, D.; Grvenstein, M.; Sipler, H.:
Gastroenterology, 5, 43 (1945) - Visscher, F.E.; Seay, P.H.; Taxelaar, A.P.;
Veldhamp, W.; Vander Brook, M.J. : J. Pharmac. Exp. Ther., 110, 188 (1954) -
5 "Animal Experiments in Pharmacological Analysis", F.R. Domer; C.C.
Thomas Pub, Springfield, Illinois, USA, 1970, p. 140].

Dans ce test, on utilise des rats Wistar, mâles, de 200 à 250 grammes
de poids, que l'on maintient à jeun depuis le jour antérieur à celui de l'essai,
avec libre accès à l'eau. On utilise des lots de 4 animaux chacun, au
10 minimum.

On anesthésie les rats avec de l'éther éthylique, on leur pratique
une laparotomie et on leur ligature le pylore, puis on effectue la couture
de l'incision abdominale. L'administration des produits, avec le véhicule
pour le lot témoin, s'effectue par voie intraduodénale (i.d.) avant de
15 coudre l'incision abdominale. La dose administrée pour le premier essai
est de 40 mg/kg et on détermine également dans un deuxième essai la dose
efficace cinquante (DE-50) par voie i.d.. Le véhicule utilisé est la gomme
arabique à 5% p/v dans l'eau bidistillée.

Deux heures après la ligature du pylore, on sacrifie les rats par
20 anesthésie prolongée avec de l'éther éthylique et on mesure le volume du
suc gastrique, on détermine l'acidité totale moyennant un pH-mètre muni
d'une burette automatique. Pour chaque produit et pour chaque dose
essayés, on détermine le pourcentage d'inhibition de la sécrétion acide
gastrique par rapport au lot témoin.

25 A titre d'exemples non limitatifs, on résume les résultats obtenus
pour quelques-uns des dérivés de la présente invention dans le tableau II.

TABLEAU II

Inhibition de la sécrétion acide gastrique chez le rat. Méthode de Shay

Exemple n°	Pourcentage d'inhibition de la sécrétion acide gastrique (Dose = 40 mg/kg, voie i.d.)	DE-50 (mg/kg, voie i.d.)
1	90 %	12
2	44 %	46
3	63 %	30
6	41 %	52
7	40 %	47
9	35 %	45
10	81 %	19
11	81 %	14
12	37 %	52
13	44 %	45
15	53 %	36
16	71 %	25
17	63 %	19
19	49 %	42
21	71 %	4,4
22	55 %	34
24	59 %	36
25	85 %	21
27	63 %	17
29	81 %	21
31	90 %	2,7
32	78 %	15
34	45 %	50
35	64 %	11

TABLEAU II (Suite)

Exemple n°	Pourcentage d'inhibition de la sécrétion acide gastrique (Dose = 40 mg/kg, voie i.d.)	DE-50 (mg/kg, voie i.d.)
36	78 %	2,1
37	79 %	17
38	59 %	32
39	85 %	18
40	61 %	26
41	46 %	40
42	85 %	11
44	81 %	31
45	74 %	12
46	92 %	9,5
47	88 %	11
52	54 %	40
53	90 %	6,4
59	75 %	20
60	63 %	26
61	86 %	13
62	81 %	13
63	89 %	10
64	68 %	20
66	65 %	27
67	90 %	8,7
68	94 %	13
69	71 %	7,6
70	81 %	11

TABLEAU II (Suite)

Exemple n°	Pourcentage d'inhibition de la sécrétion acide gastrique (Dose = 40 mg/kg, voie i.d.)	DE-50 (mg/kg, voie i.d.)
71	73 %	9,1
72	88 %	21
73	90 %	4,2
74	94 %	5,0
75	94 %	8,4
76	96 %	2,1
77	82 %	9,2
78	87 %	10
79	82 %	20
80	88 %	7,1
81	82 %	5,2
82	53 %	15
83	45 %	50
84	41 %	42
Cimetidine	69 %	11,5

En thérapeutique humaine, la dose d'administration est bien sûr fonction de la gravité de l'affection à traiter. Elle sera généralement comprise entre environ 5 et environ 100 mg/jour. Les dérivés de l'invention seront, par exemples, administrés sous forme de comprimés, de solutions ou de suspension, ou bien de gélules. On indiquera, ci-après, à titre d'exemples, deux formes galéniques particulières.

Exemple de formule par comprimé

	Composé de l'exemple 32	5 mg
	Lactose	60 mg
10	Cellulose microcristalline	25 mg
	Povidone	5 mg
	Amidon pré-gélatinisé	3 mg
	Dioxyde de silice colloïdale	1 mg
	Stéarate de magnésium	<u>1 mg</u>
15	Poids comprimé	100 mg

Exemple de formule par gélule

	Composé de l'exemple 32	10 mg
	Glycérine polyoxyéthylénée	135 mg
	Behénate de glycérine	<u>5 mg</u>
20		150 mg

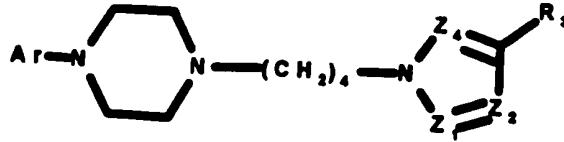
Excipient : gélatine molle q.s.

Compte-tenu des intéressantes propriétés pharmacologiques attachées aux composés de formule générale I, la présente invention s'étend à l'application de ces composés à titre de médicaments, aux compositions pharmaceutiques les contenant et à leur utilisation pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des maladies gastrointestinales, en particulier pour la fabrication d'agents inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique et d'agents antiulcéreux.

REVENDICATIONS

1. Utilisation des dérivés de formule générale I

5



10

(I)

dans laquelle

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

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

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

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

et R₁, R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, pouvant également former une partie d'un autre cycle, aromatique ou non, représentent un atome d'hydrogène, un halogène, un radical alkyle inférieur, un radical nitro, un radical hydroxy, un radical alcoxy, un radical cyano, un radical carboxylique, un radical carboxamido, un radical carboxylate d'alkyle, un radical aryle ou aryle substitué, un radical sulfonique, un radical sulfonamido, substitué ou non sur le groupement amino, un radical amino ou amino substitué,

et leurs sels thérapeutiquement acceptables, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement des maladies gastro-intestinales, principalement indiqués comme inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique ou comme agents antiulcéreux.

35

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de formule générale I est choisi parmi :

- 1 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
- 5 2 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-carbazole,
- 3 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-indole,
- 4 - 2,3-diphényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-indole,
- 5 - 4-carboxamido-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
- 6 - 4-carboxy-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole.
- 10 7 - 3-méthyl-5-trifluorométhyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
- 8 - 4,5-diphényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 9 - 2,4,5,-triphényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 10 10 - 4,5-diphényl-2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 15 11 - 4,5,-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 12 - 2-éthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 13 - 2-phényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 14 - 4-carboxylatedeméthyle-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 20 15 - 4-phényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
- 16 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-benzimidazole,
- 17 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-3*H*-imidazo[5,4-*b*]pyridine,
- 18 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine,
- 25 19 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-benzotriazole,
- 20 - 2-chloro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-benzimidazole,
- 21 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-1,2,4-triazole,
- 22 - 2-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-2*H*-benzotriazole,
- 23 - 2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-benzimidazole,
- 30 24 - 5,6-diméthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-benzimidazole,
- 25 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
- 26 - 3,5-diméthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
- 27 - 3,5-diméthyl-4-nitro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
- 35 28 - 4-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
- 29 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-indazole,

- 30 - 4-bromo-3,5-diméthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 31 - 4-nitro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 32 - 4-chloro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole dichlorhydrate,
 33 - 4-carboxylated'éthyle-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 5 34 - 3-méthyl-5-phényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 35 - 4-bromo-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 36 - 4-cyano-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 37 - 4-fluoro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 10 38 - 4-amino-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 39 - 4-méthylsulfonamido-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 40 - 4-benzamido-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 41 - 4-acétamido-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 15 42 - 4-(2-butyl)amino-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 43 - 3-chloro-4 fluoro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 44 - 4-(4-méthoxyphényl)-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 45 - 4-(4-chlorophényl)-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 46 - 4-(1-pyrrolyl)-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 20 47 - 4-phényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 48 - 3,5-diphényl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 49 - 4-phénylsulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 50 - 4-(4-méthylbenzene)sulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-
 25 1*H*-pyrazole,
 51 - 4-butylsulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 52 - 4-propylsulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 53 - 4-éthylsulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 30 54 - 3,5-diméthyl-4-(*N,N*-diméthylsulfonamido)-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]
 butyl}-1*H*-pyrazole,
 55 - 4-*N*-méthylsulfamoyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 56 - 4-sulfonique-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 35 57 - 1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
 58 - 2-méthyl-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
 59 - 4,5-dichloro-1-{4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,

- 60 - 4-chloro-1-{4-[4-(4-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 61 - 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(4-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
 62 - 4-chloro-1-{4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 63 - 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
 5 64 - 4-chloro-1-{4-[4-(3-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 65 - 1-{4-[4-(4-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
 66 - 1-{4-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
 67 - 1-{4-[4-(phényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-pyrrole,
 10 68 - 4-chloro-1-{4-[4-(phényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 69 - 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(phényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
 70 - 4-chloro-1-{4-[4-(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 71 - 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
 15 72 - 4-chloro-1-{4-[4-(3-chlorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 73 - 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-cyanophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
 74 - 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(2-fluorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-imidazole,
 75 - 4-chloro-1-{4-[4-(2-cyanophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 20 76 - 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-
 imidazole,
 77 - 4-chloro-1-{4-[4-(3-trifluorométhylphényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 78 - 4-chloro-1-{4-[4-(2-fluorophényl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 79 - 4-chloro-1-{4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 25 80 - 4,5-dichloro-2-méthyl-1-{4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-
 imidazole,
 81 - 1-{4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-1,2,4-triazole,
 82 - 1-{4-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-benzimidazole,
 30 83 - 4-bromo-1-{4-[4-(5-bromopyrimidin-2-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,
 84 - 4-bromo-1-{4-[4-(5-chloropyrimidin-2-yl)-1-pipérazinyl]-butyl}-1*H*-pyrazole,

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 492592
FR 9314102

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol.262, no.1, Juillet 1992 pages 90 - 98 COSTALL, B. ET AL 'PROFILE OF ACTION OF A NOVEL 5-HYDROXYTRYPTAMINE 1A RECEPTOR LIGAND E-4424 TO INHIBIT AVERSIVE BEHAVIOUR IN THE MOUSE, RAT AND MARMOSET' * le document en entier *	1,2
Y	EP-A-0 455 510 (ELI LILLY & COMPANY) 6 Novembre 1991 * le document en entier * * surtout revendication 44 *	1,2
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
19 Septembre 1994		Mair, J
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>----- & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1