

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

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

2 646 847

21 N° d'enregistrement national : 89 06250

51 Int Cl⁵ : C 07 C 275/28, 237/00; C 07 D 295/12, 209/18;
A 61 K 31/395, 31/16.

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 12 mai 1989.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 46 du 16 novembre 1990.

60 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

71 Demandeur(s) : RHONE-POULENC SANTE. — FR.

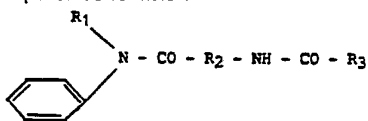
72 Inventeur(s) : Jean-Dominique Bourzat; Marc Capet;
Claude Cotrel; Claude Guyon; Franco Manfre; Gérard
Roussel.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : Rhône-Poulenc Santé, ST/Brevets.

54 N-phényl amides, leurs procédés de préparation et les médicaments les contenant.

57 Composés de formule :



dans laquelle :

R₁ représente :

- un radical phényle ou phényle substitué par un radical alkyle, alcoxy, cyano ou par un atome d'halogène;
- une chaîne -CH(R₆)-COOR₄ dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phénylalkyle ou phényle et R₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle;
- une chaîne -CH₂-CO-NR₅R₆ dans laquelle R₅ et R₆ identiques ou différents représentent un radical alkyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical pyrrolidinyl-1 éventuellement substitué par un radical alkyle ou un radical phénylalkyle;

R₂ représente un radical méthylène, éthylène ou -CH(R₇)- dans lequel R₇ représente un radical alkyle, benzyle, alkylthioalkyle dont les portions alkyle contiennent 1 ou 2 atomes de carbone ou phényle;

R₃ représente un radical naphtyl-1 ou -2, indolyl-2 ou -3 ou phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, hydroxy ou alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène.

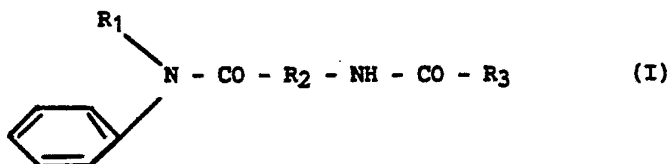
étant entendu que lorsque R₃ représente un radical naphtyl-1 ou -2 ou indolyl-2 ou -3, R₇ ne peut pas représenter un radical benzyle ou alkylthioalkyle et que, sauf mention contraire, les radicaux alkyle et alcoxy et les portions alkyle et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ainsi que lorsque R₂ représente un radical -CH(R₇)-, leurs racémiques et leurs stéréoisomères.

Leurs procédés de préparation et les médicaments les contenant.

FR 2 646 847 - A1

D

La présente invention concerne des dérivés de formule :



leurs procédés de préparation et les médicaments les contenant.

Dans la formule (I),

5

- R₁ représente :

- un radical phényle ou phényle substitué par un radical alkyle, alcoxy, cyano ou par un atome d'halogène,

10

- une chaîne -CH(R₈)-COOR₄ dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkyl-alkyle, phénylalkyle ou phényle et R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle,

15

- une chaîne -CH₂-CO-NR₅R₆ dans laquelle R₅ et R₆ identiques ou différents représentent un radical alkyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical pyrrolidinyl-1 éventuellement substitué par un radical alkyle ou

20

- un radical phénylalkyle,
- R₂ représente un radical méthylène, éthylène ou -CH(R₇)- dans lequel R₇ représente un radical alkyle, benzyle, alkylthioalkyle dont les portions alkyle contiennent 1 ou 2 atomes de carbone ou phényle,

25

- R₃ représente un radical naphtyl-1 ou -2, indolyl-2 ou -3 ou phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, hydroxy ou alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène,
étant entendu que lorsque R₃ représente un radical naphtyl-1 ou -2 ou indolyl-2 ou -3, R₇ ne peut pas représenter un radical benzyle alkylthioalkyle ou phényle.

Dans les définitions qui précèdent et celles qui seront citées ci-après, sauf mention contraire, les radicaux alkyle et alcoxy et les portions alkyle et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée.

5 Dans la formule (I), les atomes d'halogène sont de préférence des atomes de chlore, de brome ou de fluor.

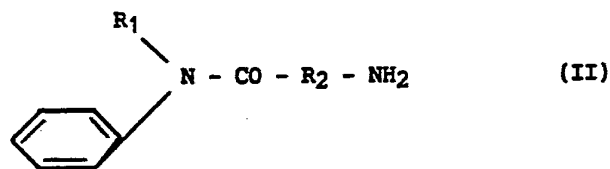
Les composés de formule (I) pour lesquels R₂ représente un radical -CH(R₇)- présentent des formes isomères. Les racémiques et les énantiomères de ces composés font également partie de l'invention.

10 Les composés de formule (I) pour lesquels

- R₂ représente un radical méthylène, éthylène ou -CH(R₇)- dans lequel R₇ représente un radical alkyle,

15 - R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène et

- R₁ a les mêmes significations que précédemment, peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule :

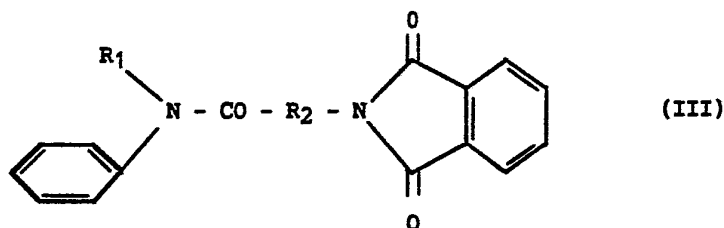


20 dans laquelle R₂ a les mêmes significations que précédemment et R₁ a les mêmes significations que dans la formule (I) sur un phénylisocyanate dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène.

5 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, chlorure de méthylène par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple), à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du solvant.

10 Les phénylisocyanates dont le noyau phényle est substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par R. RICHTER et al, *The Chemistry of cyanate and their thio derivatives*, S. Patai, part 2, Wiley New York (1977).

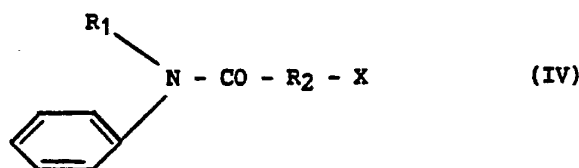
15 Les dérivés de formule (II) peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par T. WIELAND et al, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 613, 84 (1958) ou par adaptation de la méthode de GABRIEL (GIBSON et al, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 7,919 (1968) qui consiste à faire réagir l'hydrate d'hydrazine sur un composé de formule :



20 dans laquelle R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la formule (II).

Cette réaction s'effectue de préférence au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (méthanol, éthanol, propanol par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant.

25 Les dérivés de formule (III), à l'exception de ceux pour lesquels R₁ représente soit une chaîne -CH(R₃)-COOR₄ dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène soit une chaîne -CH₂-CO-NR₅R₆, peuvent être obtenus par action du phtalimide potassé sur un dérivé de formule :



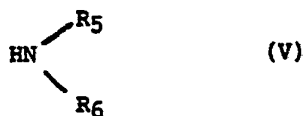
dans laquelle R_1 a les mêmes significations que ci-dessus, R_2 a les mêmes significations que dans la formule (III) et X représente un atome d'halogène, de préférence chlore ou brome.

5 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, un solvant aromatique (toluène, xylène par exemple), à une température voisine de 100°C .

Les dérivés de formule (III), pour lesquels R_1 représente une chaîne $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{COOR}_4$ dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène, peuvent être obtenus par hydrolyse du dérivé de formule (III) correspondant pour lequel R_1 représente une chaîne $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{COOR}_4$ dans laquelle R_4 représente un radical alkyle.

10 Cette hydrolyse s'effectue par toute méthode connue de l'homme du métier pour passer d'un ester à un acide carboxylique sans toucher au reste de la molécule. Il est particulièrement avantageux d'opérer au moyen d'acide trifluoroacétique, au sein d'un solvant inerte chloré tel que le chloroforme, le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane, à la température d'ébullition du solvant.

15 Les dérivés de formule (III) pour lesquels R_1 représente un chaîne $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$ peuvent être obtenus par action d'une amine de formule :



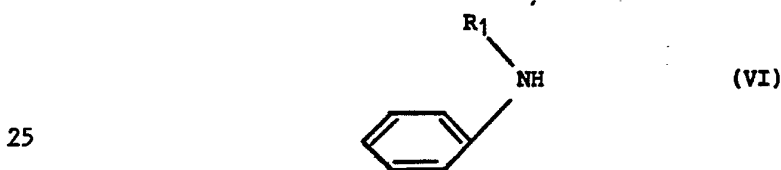
25 dans laquelle R_5 et R_6 identiques ou différents représentent un radical alkyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical pyrrolidiny-1 éventuellement substitué par un radical alkyle, sur un dérivé de formule (III) correspondant pour lequel R_1 représente une chaîne $-\text{CH}(\text{R}_3)-\text{COOR}_4$ dans laquelle R_4 et R_3 représentent un atome d'hydrogène ou un dérivé réactif de cet acide.

5 Lorsque l'on met en oeuvre l'acide on opère en présence d'un agent de condensation peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le dicyclohexylcarbodiimide) ou le N, N'- diimidazole carbonyl, dans un solvant inerte tel qu'un éther (par exemple THF, dioxanne) un amide (par exemple DMF) ou un solvant chloré (par exemple chlorure de méthylène, dichloroéthane, chloroforme) et une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

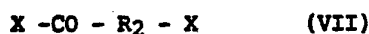
10 Lorsque l'on met en oeuvre un dérivé réactif de l'acide il est possible de faire réagir l'anhydride, un anhydride mixte, un halogénure d'acide ou un ester (qui peut être choisi parmi les esters activés ou non de l'acide).

15 On opère alors soit en milieu organique, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée (par exemple une trialkylamine, une pyridine, le diaza-1,8 bicyclo-[5.4.0] undécène-7 ou le diaza-1,5 bicyclo [4.3.0] nonène-5), dans un solvant tel que cité ci-dessus, ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel, soit en milieu hydroorganique biphasique en présence d'une base alcaline ou alcalino-terreuse (soude, potasse) 20 ou d'un carbonate ou bicarbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux à une température comprise entre 0 et 40°C.

Les dérivés de formule (IV) peuvent être obtenus par action d'une amine de formule :



dans laquelle R₁ a les mêmes significations que dans la formule (IV) sur un dérivé dihalogéné de formule :



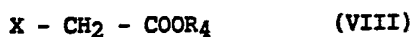
30 dans laquelle R₂ a les mêmes significations que dans la formule (IV) et X représente un atome d'halogène, de préférence chlore ou brome.

Cette réaction s'effectue de préférence en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, au sein d'un solvant chloré (chloroforme, chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du solvant.

Les amines de formule (VI), pour lesquelles R₁ représente un radical phényle substitué par un radical alkyle, alcoxy, cyano ou par un atome d'halogène, peuvent être préparées par application ou adaptation des méthodes décrites par K. NAKAMURA et al., Synthesis, 882 (1974) ; J. KULAGOWSKI et al, J. Chem. Soc. Perkin Tran I, 2725 (1985) et I. GOLDBERG, Chem. Ber, S.40, 4541 (1907).

Les amines de formule (VI), pour lesquelles R₁ représente un radical phénylalkyle peuvent être obtenues par application ou adaptation des méthodes décrites par SPRINZAK, J. Am. Chem. Soc., 78, 3207 (1956) ou SCHELLENBERG, J. Org. Chem., 28, 3259 (1963).

Les amines de formule (VI), pour lesquelles R₁ représente une chaîne -CH(R₈)-COOR₄ dans laquelle R₄ représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phénylalkyle ou phényle et R₈ représente un atome d'hydrogène, peuvent être obtenues par action de l'aniline sur un dérivé halogéné de formule :



dans laquelle R₄ a les mêmes significations que précédemment et X représente un atome d'halogène, de préférence chlore ou brome.

Cette réaction s'effectue généralement dans un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichloro-1,2 éthane, chlorure de méthylène par exemple), à la température d'ébullition du solvant.

Les amines de formule (VI), pour lesquelles R₁ représente une chaîne -CH(R₈)-COOR₄ dans laquelle R₈ représente un radical alkyle ou phényle, peuvent être obtenues par application ou adaptation de la méthode décrite par M. JULIA et al, Bull. Soc. Chim. France, 661 (1958).

Les dérivés halogénés de formule (VIII) peuvent être obtenus par application ou adaptation de la méthode décrite par H.J. BACKER et al., Recueil Trav. Chim. Pays-Bas, 58, 1048 (1939).

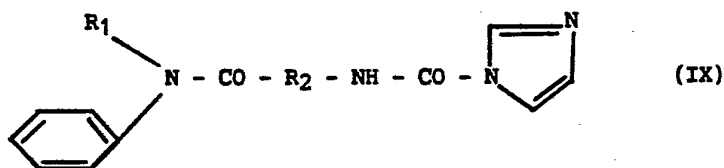
Les dérivés dihalogénés de formule (VII), pour lesquels R₂ représente un radical -CH(R₇) dans lequel R₇ représente un radical alkyle, peuvent être préparés par halogénéation et de préférence par bromuration ou chloruration de l'acide correspondant.

L'halogénéation s'effectue par toute méthode connue de l'homme du métier pour passer d'un acide à un halogénure d'acide. Il est particulièrement avantageux d'opérer au moyen de tribromure de phosphore, d'oxybromure de phosphore ou de chlorure de thionyle dans un solvant inerte tel que le benzène, le toluène, le chloroforme, à une température comprise entre 10°C et la température d'ébullition du solvant.

Les composés de formule (I), pour lesquels

- R₂ représente un radical méthylène, éthylène ou -CH(R₇)- dans lequel R₇ représente un radical alkyle,
- R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, alkylthio, nitro, hydroxy ou par 1 ou 2 atomes d'halogène et
- R₁ a les mêmes significations que précédemment,

peuvent être préparés par action d'un dérivé de formule :



dans laquelle R₁ et R₂ ont les mêmes significations que précédemment, sur une aniline éventuellement substituée par un radical alkyle, alcoxy, alkylthio, nitro, hydroxy ou par 1 ou 2 atomes d'halogène.

Cette réaction s'effectue généralement dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane, dichloro-1,2 éthane par exemple), un solvant aromatique (benzène, toluène par exemple),
5 à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant.

Les anilines substituées peuvent être obtenues par application ou adaptation de la méthode décrite par R. SCHRÖTER, Methoden der Organischen Chemie, Houben Weil, Band XI/1 p. 360-380.

10 Les dérivés de formule (IX) peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule (II) sur le N,N'-diimidazolecarbonyl.

Cette réaction s'effectue dans les mêmes solvants que ceux mentionnés précédemment pour la réaction d'un composé de formule (IX) sur une aniline, à une température comprise entre 15 et 50°C.

15 Il est possible de ne pas isoler le composé de formule (IX) et de le faire réagir in situ avec une aniline.

Les composés de formule (I), pour lesquels

- R₂ représente un radical méthylène, éthylène ou -CH(R₇)- dans lequel R₇ représente un radical alkyle et

20 - R₃ représente un radical naphtyl-1 ou -2 ou indolyl-2 ou -3,

- R₁ a les mêmes significations que précédemment,

peuvent être obtenus par action d'un dérivé de formule (II) dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont les mêmes significations que ci-dessus, sur un dérivé de formule :

25
$$\text{HOOC} - \text{R}_3 \quad (\text{X})$$

dans laquelle R₃ représente un radical naphtyl-1 ou -2 ou indolyl-2 ou -3 ou un dérivé réactif de cet acide.

30 Cette réaction s'effectue dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment pour la réaction d'une amine de formule (V) sur un dérivé de formule (III).

Les composés de formule (I), pour lesquels

- R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène,

- R₂ a les mêmes significations que précédemment,
 - R₁ a les mêmes significations que précédemment à l'exception de représenter une chaîne - CH(R₈)-COOR₄ dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène ou une chaîne - CH₂-CO-NR₅R₆,
- 5 peuvent être obtenus par action d'une amine de formule (VI) dans laquelle R₁ a les mêmes significations que dans la formule (I) sur un dérivé de formule :



- 10 dans laquelle R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène et R₂ a les mêmes significations que dans la formule (I).

15 Cette réaction s'effectue de préférence en présence de chlorure de thionyle, au sein d'un solvant chloré (chloroforme, chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane par exemple), à la température d'ébullition du solvant.

Les dérivés de formule (XI) peuvent être obtenus par action d'un aminoacide de formule :



- 20 dans laquelle R₂ a les mêmes significations que dans la formule (XI) sur un isocyanate de phényle dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène.

25 Cette réaction s'effectue généralement dans l'eau, en présence d'une base telle qu'un carbonate de métal alcalin (bicarbonate de sodium ou de potassium par exemple), à une température voisine de 20°C.

- Les composés de formule (I), pour lesquels,
- R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est
- 30 éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène,
- R₂ a les mêmes significations que précédemment et,

- R₁ représente une chaîne - CH(R₈)-COOR₄ dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène

peuvent être obtenus par hydrolyse du dérivé de formule (I) correspondant pour lequel R₁ représente une chaîne - CH(R₈)-COOR₄ dans laquelle R₄ représente un radical alkyle.

5

Cette hydrolyse s'effectue par toute méthode connue de l'homme du métier pour passer d'un ester à un acide carboxylique sans toucher au reste de la molécule. Il est particulièrement avantageux d'opérer au moyen d'acide trifluoroacétique, au sein d'un solvant inerte chloré tel que le chloroforme, le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane, à la température d'ébullition du solvant.

10

Les composés de formule (I), pour lesquels,

- R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène,

15

- R₂ a les mêmes significations que précédemment et,

- R₁ représente une chaîne - CH₂-CO-NR₅R₆

peuvent être obtenus par action d'une amine de formule (V) sur un acide de formule (I) correspondant pour lequel R₁ représente une chaîne - CH(R₈)-COOR₄ dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène ou un dérivé réactif de cet acide.

20

Cette réaction s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour la préparation des composés de formule (III) dans laquelle R₁ représente une chaîne - CH₂-CO-NR₅R₆.

25

Les composés de formule (I), pour lesquels R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical hydroxy, peuvent être obtenus par désalkylation d'un dérivé de formule (I) correspondant pour lequel R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical alcoxy.

30

Cette désalkylation s'effectue généralement au moyen d'une solution chlorométhylénique de tribromure de bore au sein d'un solvant chloré (chloroforme, chlorure de méthylène, dichloro-1,2 éthane par exemple), à une température comprise entre -50°C et +20°C.

Les énantiomères des composés de formule (I) pour lesquels R₂ représente un radical -CH(R₇)- peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques par exemple par chromatographie sur colonne chirale selon W.H. PICKLE et coll., asymmetric synthesis, vol.1, Academic Press (1983) ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extractions.

Les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs de cholécystokinine (CCK) et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal.

C'est ainsi que ces composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses, des troubles anxieux, de la maladie de Parkinson, de la diskinesie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères et des désordres de la motilité intestinale et comme régulateur de l'appétit.

Ces composés ont également un effet de potentialisation sur l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques.

L'affinité des composés de formule (I) pour les récepteurs CCK a été déterminée selon une technique inspirée de celle de A. SAITO et al, J. Neuro. Chem., 37, 483-490 (1981).

Dans ce test, la CI₅₀ des composés de formule (I) est inférieure ou égale à 1000 nM.

Les composés de formule (I) présentent une toxicité faible. Leur DL₅₀ est généralement supérieure à 40 mg/kg par voie sous cutanée.

D'un intérêt particulier sont les composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical phényle, une chaîne $-CH(R_8)-COOR_4$ dans laquelle R_4 représente un radical alkyle et R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical phényle ou une chaîne
 5 $CH_2-CO-NR_5R_6$ dans laquelle R_5 et R_6 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical pyrrolidinyl-1 ou un radical phénylalkyle et R_2 et R_3 sont tels que définis précédemment.

Les composés préférés sont les suivants :

- N,N-diphényl [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétamide,
- 10 - N,N-diphényl (phényl-3 uréido)-2 acétamide,
- [(méthoxy-3 phényl)-3 uréido]-2 N,N-diphényl acétamide,
- [(hydroxy-3 phényl)-3 uréido]-2 N,N-diphényl acétamide,
- [(méthylthio-3 phényl)-3 uréido]-2 N,N-diphényl acétamide,
- [(nitro-3 phényl)-3 uréido]-2 N,N-diphényl acétamide,
- 15 - [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N,N-diphényl propionamide (RS),
- [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-3 N,N-diphényl propionamide,
- N-(diphénylcarbamoyleméthyl) indolecarboxamide-2,
- N-(diphénylcarbamoyleméthyl) naphthalène-carboxamide-2,
- N-(diphénylcarbamoyle-1 éthyl) indolecarboxamide-2 (RS),
- 20 - {[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-phénylacétamido}-2 acétate de tert-butyle,
- [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-phényl N-[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] acétamide,
- N-benzyl N-phényl [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétamide,
- 25 - N {[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 méthylthio-4 butyryl} N-phényl glycinat de tert-butyle (RS),
- N-[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 phényl-3 propionyl} N-phényl glycinat de tert-butyle-(RS).
- [(dichloro-2,3 phényl)-3 uréido]-2 N,N-diphénylacétamide
- 30 - {[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-phényl acétamido}-2 propionate d'éthyle-(RS)
- {[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-phényl acétamido}-2 phénylacétate d'éthyle-(RS).

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

EXEMPLE 1

5 A une solution de 1 g d' amino-2 N,N-diphényl acétamide dans 20 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, à une température voisine de 25°C, 0,59 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle. La suspension obtenue est agitée 4 heures à une température voisine de 25°C et le produit insoluble est séparé par filtration. On obtient, après recristallisation dans l'acétonitrile, 0,8 g de N,N-diphényl
10 [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétamide fondant à 240°C.

L' amino-2 N,N-diphényl acétamide peut être préparé selon la méthode décrite par T. WEILAND et H. URBACH, Justus Liebigs Ann. Chem., 613, 84 (1958).

EXEMPLE 2

15 En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 1 g d' amino-2 N,N-diphényl acétamide et de 0,59 g d'isocyanate de phényle, on obtient, après recristallisation dans un mélange de diméthylformamide et d'acétonitrile (20-80 en volumes), 1,2 g de N,N-diphényl (phényl-3 uréido)-2 acé-
20 mide fondant à 240°C.

EXEMPLE 3

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 2 g d' amino-2 N,N-diphényl acétamide et de 1,3 g d'isocyanate de méthoxy-3 phényle, on obtient, après
25 recristallisation dans l'acétonitrile, 2,6 g de [(méthoxy-3 phényl)-3 uréido]-2 N,N-diphényl acétamide fondant à 182°C.

EXEMPLE 4

A une solution de 1,6 g de [(méthoxy-3 phényl)-3 uréido]-2 N,N-diphényl acétamide dans 25 cm³ de dichlorométhane maintenue sous atmosphère d'azote, on ajoute en 15 minutes, à une température voisine de -50°C, 25 cm³ d'une solution chlorométhylénique 1 M de tribromure de bore. Le mélange obtenu est agité 2 heures à une température voisine de -50°C, puis 20 heures à une température voisine de 20°C. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé par 6 fois 10 cm³ d'eau distillée et séché à l'air. On obtient, après recristallisation dans l'acétonitrile, 0,5 g d'[(hydroxy-3 phényl)-3 uréido]-2 N,N-diphényl acétamide fondant à 244°C.

EXEMPLE 5

A une solution de 1 g d'amino-2 N,N-diphényl acétamide dans 15 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 0,72 g de N,N'-diimidazole carbonyle. La solution est agitée 2 heures à une température voisine de 25°C puis on ajoute 1,2 g de méthylthio-3 aniline. La solution obtenue est agitée à reflux pendant 12 heures puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris avec 60 cm³ d'eau distillée et agité pendant 30 minutes à une température voisine de 20°C. Le produit insoluble est séparé par filtration, lavé à l'eau distillée et séché à l'air. On obtient, après recristallisation dans l'acétonitrile, 1 g de [(méthylthio-3 phényl)-3 uréido]-2 N,N-diphényl acétamide fondant à 182°C.

EXEMPLE 6

A une solution de 3,2 g de N-(diphénylcarbamoylméthyl) imidazolecarboxamide-1 dans 35 cm³ de toluène anhydre, on ajoute 2,8 g de nitro-3 aniline. La solution obtenue est agitée à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est lavé avec 40 cm³ d'une solution aqueuse d'acide méthanesulfonique N et 2 fois 30 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est agité pendant 20 minutes dans 25 cm³ de dichlorométhane. Le produit insoluble est séparé par filtration, lavé avec 5 cm³ de dichlorométhane et séché à l'air. On obtient, après recristallisation dans l'acétate d'éthyle 0,7 g de [(nitro-3 phényl)-3 uréido]-2 N,N-diphényl acétamide fondant à 180°C.

Le N-(diphénylcarbamoylméthyl) imidazolecarboxamide-1 peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 7,3 g de N,N'-diimidazole carbonyle dans 100 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on coule une solution de 10,2 g d' amino-2 N,N-diphényl acétamide dans 30 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. La solution obtenue est agitée pendant 3 heures à une température voisine de 25°C, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est dissous dans 150 cm³ d'acétate d'éthyle et la solution obtenue est lavée par 2 fois 100 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 14 g de N-(diphénylcarbamoylméthyl) imidazolecarboxamide-1 fondant à 162°C.

EXEMPLE 7

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 1,2 g d' amino-2 N,N-diphényl propionamide - (RS) et de 0,66 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle, on obtient, après recristallisation dans le méthanol, 0,8 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N,N-diphényl propionamide - (RS) fondant à 197°C.

L' amino-2 N,N-diphényl propionamide - (RS) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 10,7 g de phtalimido-2 N,N-diphényl propionamide - (RS) dans 150 cm³ de méthanol, on ajoute 2,9 g d'hydrate d'hydrazine. La solution obtenue
5 est agitée à reflux pendant 3 heures, puis versée dans 150 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 4N. Le produit insoluble est séparé par filtration et le filtrat est concentré jusqu'à un volume d'environ 120 cm³, sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Après
10 neutralisation avec une solution aqueuse de soude 4N, la solution est extraite par 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées par 4 fois 50 cm³ d'eau distillée, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 5,8 g d' amino-2
15 N,N-diphényl propionamide - (RS) fondant à 82°C.

Le phtalimido-2 N,N-diphényl propionamide - (RS) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 8,9 g de chloro-2 N,N-diphényl propionamide - (RS) dans 160 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 12,6 g de phtalimide potassé. Le mélange est agité à
20 une température voisine de 100°C pendant 5 heures, puis versé dans 1500 cm³ d'eau distillée. Le produit insoluble est séparé par filtration, lavé par 3 fois 60 cm³ d'eau distillée et séché à l'air. On obtient ainsi 10,7 g de phtalimido-2 N,N-diphényl propionamide
(RS) fondant à 152°C.

Le chloro-2 N,N-diphényl propionamide - (RS) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 10,2 g de diphénylamine et de 8 g de triéthylamine dans 60 cm³ de dichloro-1,2
25 éthane maintenue à une température voisine de 15°C, on ajoute 10,2 g de chlorure de chloro-2 propionyle. Le mélange est agité pendant 6 heures à une température voisine de 60°C. Après refroidissement,
30 il est lavé avec 3 fois 100 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 8,9 g de chloro-2
N,N-diphényl propionamide - (RS) fondant à 89°C.

EXEMPLE 8

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 1 g d' amino-3 N,N-diphényl propionamide et de 0,55 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle, on obtient, après recristallisation dans l'acétonitrile, 0,85 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-3 N,N-diphényl propionamide fondant à 179°C.

L' amino-3 N,N-diphényl propionamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 7 pour la préparation de l' amino-2 N,N-diphényl propionamide, mais à partir de 8,4 g de phtalimido-3 N,N-diphényl propionamide et de 2,3 g d'hydrate d'hydrazine. On obtient ainsi 3,9 g d' amino-3 N,N-diphényl propionamide fondant à 50°C.

Le phtalimido-3 N,N-diphényl propionamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 7 pour la préparation du phtalimido-2 N,N-diphényl propionamide (RS), mais à partir de 6,3 g de chloro-3 N,N-diphényl propionamide et de 9 g de phtalimide potassé. On obtient ainsi 8,5 g de phtalimido-3 N,N-diphényl propionamide fondant à 140°C.

Le chloro-3 N,N-diphényl propionamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 7 pour la préparation du chloro-2 N,N-diphényl propionamide - (RS), mais à partir de 8,5 g de diphénylamine, de 7,1 g de triéthylamine et de 8,8 g de chlorure de chloro-3 propionyle. On obtient ainsi 6,3 g de chloro-3 N,N-diphényl propionamide fondant à 92°C.

EXEMPLE 9

A une solution de 2,15 g d'acide indolecarboxylique-2 et de 0,1 cm³ de diméthylformamide dans 30 cm³ d'éther diéthylique anhydre maintenue sous atmosphère d'azote, on ajoute, à une température voisine de 10°C, 1,7 g de dichlorure d'oxalyle dissous dans 5 cm³ d'éther diéthylique anhydre. La solution obtenue est agitée 2 heures à une température voisine de 20°C, puis ajoutée, goutte à goutte, à une solution de 1,3 g d' amino-2 N,N-diphényl acétamide et de 1,2 g de triéthylamine dans 30 cm³ de dichloro-1,2 éthane.

La suspension obtenue est agitée pendant 18 heures à une température voisine de 20°C puis versée dans 60 cm³ d'eau distillée. Le produit insoluble est séparé par filtration, lavé à l'eau distillée et séché à l'air. On obtient, après recristallisation dans un mélange de
5 diméthylformamide et d'acétonitrile (1-25 en volumes), 1 g de N-(diphénylcarbamoylméthyl) indolecarboxamide-2 fondant à 218°C.

EXEMPLE 10

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 9, mais à partir de 0,95 g d'acide naphthalènes-carboxy-
10 lique-2, de 0,7 g de dichlorure d'oxalyle, de 1,2 g d' amino-2 N,N-diphényl acétamide et de 0,8 g de triéthylamine, on obtient, après recristallisation dans l'acétonitrile, 1,2 g de N-(diphényl-carbamoylméthyl) naphthalènes-carboxamide-2 fondant à 205°C.

EXEMPLE 11

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 9, mais à partir de 1,3 g d'acide indolecarboxylique-2, de
15 1 g de dichlorure d'oxalyle et de 1,2 g d' amino-2 N,N-diphényl propionamide-(RS), on obtient, après recristallisation dans l'acétonitrile, 1,6 g de N-(diphénylcarbamoyl-1 éthyl) indolecarboxamide-2 -
20 (RS) fondant à 242°C.

EXEMPLE 12

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 1,25 g d'(amino-2 N-phényl acéta-
25 mido)-2 acétate de tert-butyle et de 0,63 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle, on obtient, après recristallisation dans l'acétonitrile, 0,8 g de {(méthyl-3 phényl)-3 uréido}-2 N-phényl acétamido}-2 acétate de tert-butyle fondant à 180°C.

L'(amino-2 N-phényl acétamido)-2 acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 2 g de (phtalimido-2 N-phényl acétamido)-2 acétate de tert-butyle dans 20 cm³ de méthanol, on ajoute 0,25 g d'hydrate d'hydrazine. Le mélange réactionnel est agité à reflux pendant 1 heure, puis le produit insoluble est séparé par filtration. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est agité avec 25 cm³ d'éther diisopropylique et le produit insoluble est séparé par filtration. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. On obtient ainsi 0,8 g d'(amino-2 N-phényl acétamido)-2 acétate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune.

Le (phtalimido-2 N-phényl acétamido)-2 acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 7 pour la préparation du phtalimido-2 N,N-diphényl propionamide-(RS), mais à partir de 8,9 g de (chloro-2 N-phényl acétamido)-2 acétate de tert-butyle et de 12,8 g de phtalimide potassé. On obtient ainsi 8,8 g de (phtalimido-2 N-phényl acétamido)-2 acétate de tert-butyle fondant à 126°C.

Le (chloro-2 N-phényl acétamido)-2 acétate de tert-butyle peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 7 pour la préparation du chloro-2 N,N-diphényl propionamide-(RS), mais à partir de 21,6 g de N-phényl glycinatate de tert-butyle et de 17,8 g de chlorure de chloracétyle. On obtient ainsi 9 g de (chloro-2 N-phényl acétamido)-2 acétate de tert-butyle fondant à 86°C.

Le N-phényl glycinatate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 56 g d'aniline dans 600 cm³ de dichloro-1,2 éthane, on ajoute 58 g de bromoacétate de tert-butyle. La solution obtenue est agitée à reflux pendant 48 heures. Après refroidissement, le produit insoluble est séparé par filtration et le filtrat est lavé par 200 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1N et par 3 fois 200 cm³ d'eau distillée.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 54 g de N-phényl glycinate de tert-butyle sous forme d'une huile brune.

5 EXEMPLE 13

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 0,7 g d' amino-2 N-phényl N-[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] acétamide et de 0,36 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle, on obtient, après recristallisation dans l'acéto-
10 nitrile, 0,55 g de [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-phényl N-[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] acétamide fondant à 206°C.

L' amino-2 N-phényl N-[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 7 pour la préparation de l' amino-2 N,N-diphényl propiona-
15 mide-(RS), mais à partir de 1,9 g de phtalimido-2 N-phényl N-[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] acétamide et de 0,49 g d'hydrate d'hydrazine. On obtient ainsi 0,7 g d' amino-2 N-phényl N-[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] acétamide sous forme d'une huile jaune.

Le phtalimido-2 N-phényl N-[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2
20 éthyl] acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une suspension de 2 g d'acide (phtalimido-2 N-phényl acétamido)-2 acétique dans 20 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 1 g de N,N'-diimidazole-carbonyle. Le mélange est agité 2 heures à une température voisine de 25°C, puis on ajoute 0,46 g de pyrrolidine.
25 La solution obtenue est agitée à reflux pendant 1 heure, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est dissous dans 40 cm³ d'acétate d'éthyle et la solution obtenue est lavée avec 20 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique N puis 2 fois 20 cm³ d'eau distillée. La phase organique est séchée
30 sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 2 g de phtalimido-2 N-phényl N-[oxo-2 (pyrrolidinyl-1)-2 éthyl] acétamide sous forme d'une poudre blanche amorphe.

L'acide (phtalimido-2 N-phényl acétamido)-2 acétique peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 8 g de (phtalimido-2 N-phényl acétamido)-2 acétate de tert-butyle dans 30 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 17,9 g d'acide trifluoroacétique. La solution obtenue est agitée à reflux pendant 1 heure, puis concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient, après recristallisation dans l'éther diisopropylique, 5,9 g d'acide (phtalimido-2 N-phényl acétamido)-2 acétique fondant à 224°C.

EXEMPLE 14

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1, mais à partir de 1,9 g d' amino-2 N-benzyl N-phényl acétamide et de 1,1 g d'isocyanate de méthyl-3 phényle. On obtient après recristallisation dans l'acétonitrile, 2,3 g de N-benzyl N-phényl [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétamide fondant à 175°C.

L' amino-2 N-benzyl N-phényl acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 7 pour la préparation de l' amino-2 N,N-diphényl propionamide-(RS), mais à partir de 12,5 g de phtalimido-2 N-benzyl N-phényl acétamide et de 3,44 g d'hydrate d'hydrazine. On obtient ainsi 8,1 g d' amino-2 N-benzyl N-phényl acétamide sous forme d'une huile jaune.

Le phtalimido-2 N-benzyl N-phényl acétamide peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 7 pour la préparation de phtalimido-2 N,N-diphényl propionamide-(RS), mais à partir de 10,3 g de N-benzyl chloro-2 N-phényl acétamide et de 14,8 g de phtalimide potassé. On obtient ainsi 12,5 g de phtalimido-2 N-benzyl N-phényl acétamide fondant à 150°C.

Le N-benzyl chloro-2 N-phényl acétamide peut être préparé selon la méthode décrite par Y.V. SVETKIN, A.N. Minlibaeva, Zh. Obshch. Khim., 33(4), 1108 (1963) (C.A. 59, 9920a (1963)).

EXEMPLE 15

Une suspension de 4,5 g d'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 méthylthio-4 butanoïque - (RS) et de 3,3 g d'anilino acétate de tert-butyle dans 300 cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre est chauffée à reflux jusqu'à obtention d'une solution. On ajoute alors 1,16 cm³ de chlorure de thionyle en maintenant le reflux jusqu'à la fin du dégagement gazeux. Le mélange réactionnel est alors versé dans 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et la phase organique est lavée avec 100 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur 350 g de gel de silice (0,04-0,063mm) contenus dans une colonne de 5 cm de diamètre [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (98-2 en volumes)] en utilisant une surpression de 40 kPa d'azote et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 12 à 28 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Par recristallisation du résidu ainsi obtenu dans l'oxyde de diéthyle, on obtient 2,8 g de N-[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 méthylthio-4 butyryl} N-phényl glycinate de tert-butyle-(RS) fondant à 142°C.

L'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 méthylthio butanoïque-(RS) peut être préparé de la façon suivante : à une suspension de 6 g de DL-méthionine et de 3,36 g de bicarbonate de sodium dans 60 cm³ d'eau distillée, on ajoute, à une température voisine de 20°C, 5,2 g d'isocyanate de m.tolyle et le mélange est agité pendant 16 heures à une température voisine de 20°C. Le produit insoluble est ensuite séparé par filtration et le filtrat acidifié à pH 1 à l'aide d'une solution aqueuse 4N d'acide chlorhydrique. Le solide obtenu est séparé par filtration, lavé à l'eau et séché à l'air. On obtient ainsi 9,6 g d'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 méthylthio-4 butanoïque-(RS) fondant à 143°C.

EXEMPLE 16

En opérant comme à l'exemple 15, mais à partir de 4,8 g d'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 phényl-3 propanoïque-(RS) et de 3,3 g d'anilino acétate de tert-butyle dans 300 cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre et de 1,16 cm³ de chlorure de thionyle. On obtient en recristallisant successivement dans l'oxyde de diéthyle puis dans l'isopropanol, 3,2 g de N-[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 phényl-3 propionyl} N-phényl glycinate de tert-butyle-(RS) fondant à 198°C.

L'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 phényl-3 propanoïque-(RS) peut être préparé d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 15 pour la préparation de l'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 méthylthio butanoïque-(RS), mais à partir de 6,6 g de DL-phénylalanine, de 3,36 g de bicarbonate de sodium, de 100 cm³ d'eau et de 5,3 g d'isocyanate de m.tolyle. On obtient ainsi 9,7 g d'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 phényl-3 propanoïque-(RS) fondant à 182°C.

EXEMPLE 17

A une solution de 3,6 g de N,N'-diimidazole-carbonyle dans 80 cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre, on ajoute une solution de 4,53 g d' amino-2 N,N-diphényl acétamide dans 50 cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre. La solution obtenue est agitée pendant 2 heures à une température voisine de 20°C puis on ajoute 6,4 g de dichloro-2,3 aniline et le mélange est agité pendant 20 heures à reflux. Après refroidissement, le mélange réactionnel est lavé par 3 fois 75 cm³ d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa).

Le résidu huileux obtenu est purifié par chromatographie sur 250 g de gel de silice (0,04-0,063 mm) contenus dans une colonne de 4,2 cm de diamètre [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (98-2 en volumes)] en utilisant une surpression de 40 kPa d'azote et en recueillant des fractions de 20 cm³. Les fractions 11 à 20 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C et le résidu obtenu est recristallisé dans le dioxanne. On obtient ainsi 1,4 g de [(dichloro-2,3 phényl)-3 uréido] N,N-diphényl acétamide fondant à 210°C.

10 EXEMPLE 18

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 15, mais à partir de 1,56 g d'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique, de 1,45 g d'anilino-2 propionate d'éthyle-(RS) dans 30 cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre et de 0,89 g de chlorure de thionyle, on obtient, après recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'oxyde d'isopropyle (12-1 en volumes), 1 g de {[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-phényl acétamido}-2 propionate d'éthyle (RS) fondant à 113-8°C.

L'anilino-2 propionate d'éthyle-(RS) peut être préparé selon la méthode décrite par M. JULIA et G. TCHERNOFF, Bull. Soc. Chim. France, 661 (1958).

EXEMPLE 19

En opérant d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 15, mais à partir de 0,95 g d'acide [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 acétique, de 1,15 g d'anilino-2 phénylacétate d'éthyle-(RS) dans 15 cm³ de dichloro-1,2 éthane anhydre et de 0,53 g de chlorure de thionyle, on obtient, après recristallisation dans l'acétonitrile, 1,1 g de {[(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2 N-phényl acétamido}-2 phénylacétate d'éthyle (RS) fondant à 120°C.

L'anilino-2 phénylacétate d'éthyle-(RS) peut être préparé selon la méthode décrite par M. JULIA et G. TCHERNOFF, Bull. Soc. Chim. France, 661 (1958).

La présente invention concerne également les médicaments constitués par au moins un composé de formule (I) à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

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

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

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou des solutions non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui
5 peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans un milieu stérile injectable.

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

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

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention
15 sont particulièrement utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal. Ces composés peuvent donc être utilisés dans le traitement et la prévention des psychoses, des troubles anxieux, de la maladie de Parkinson, de la diskinésie tardive, du
20 syndrome du colon irritable, de la pancréatite aigüe, des ulcères et des désordres de la motilité intestinal, comme potentialisateur de l'activité analgésiques des médicaments analgésiques narcotiques et non narcotiques et comme régulateur de l'appétit.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du
25 traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,05 g et 1 g par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 mg à 500 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie
30 appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

- On prépare, selon la technique habituelle, des gélules
- 5 dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :
- N,N-diphényl [(méthyl-3 phényl)-3 uréido]-2
acétamide 50 mg
 - cellulose 18 mg
 - lactose 55 mg
 - 10 - silice colloïdale 1 mg
 - carboxyméthylamidon sodique 10 mg
 - talc 10 mg
 - stéarate de magnésium 1 mg

EXEMPLE B

- 15 On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :
- N,N-diphényl (phényl-3 uréido)-2 acétamide 50 mg
 - lactose 104 mg
 - cellulose 40 mg
 - 20 - polyvidone 10 mg
 - carboxyméthylamidon sodique 22 mg
 - talc 10 mg
 - stéarate de magnésium 2 mg
 - silice colloïdale 2 mg
 - 25 - mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde
de titane (72-3,5-24,5) q. s. p. 1 comprimé
pelliculé terminé à 245 mg

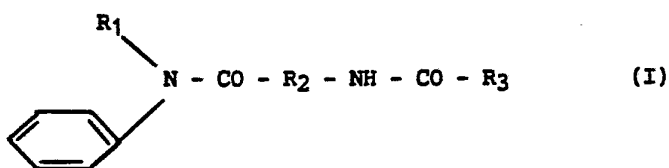
EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

5	- {(méthyl-3 phényl)-3 uréido}-2 N-phényl acétamido)-2 acétate de tert-butyle	10 mg
	- acide benzoïque	80 mg
	- alcool benzylique	0,06 cm ³
	- benzoate de sodium	80 mg
	- éthanol à 95 %	0,4 cm ³
10	- hydroxyde de sodium	24 mg
	- propylène glycol	1,6 cm ³
	- eau	q. s. p. 4 cm ³

REVENDICATIONS

1. Composés de formule :



dans laquelle

5 - R₁ représente :

- un radical phényle ou phényle substitué par un radical alkyle, alcoxy, cyano ou par un atome d'halogène,

10 - une chaîne -CH(R₈)-COOR₄ dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkyl-alkyle, phénylalkyle ou phényle et R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle,

15 - une chaîne -CH₂-CO-NR₅R₆ dans laquelle R₅ et R₆ identiques ou différents représentent un radical alkyle ou forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical pyrrolidinyl-1 éventuellement substitué par un radical alkyle ou

- un radical phénylalkyle,

20 - R₂ représente un radical méthylène, éthylène ou -CH(R₇)- dans lequel R₇ représente un radical alkyle, benzyle, alkylthioalkyle dont les portions alkyle contiennent 1 ou 2 atomes de carbone, ou phényle,

- R₃ représente un radical naphtyl-1 ou -2, indolyl-2 ou -3 ou phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, hydroxy ou alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène,

étant entendu que lorsque R_3 représente un radical naphtyl-1 ou -2 ou indolyl-2 ou -3, R_7 ne peut pas représenter un radical benzyle ou alkylthioalkyle ou phényle et que, sauf mention contraire, les radicaux alkyle et alcoxy et les portions alkyle et alcoxy
5 contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ainsi que lorsque R_2 représente un radical $-\text{CH}(\text{R}_7)-$, leurs racémiques et leurs stéréoisomères.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour
lesquels

10 - R_1 représente

- un radical phényle,

- une chaîne $-\text{CH}(\text{R}_8)-\text{COOR}_4$ dans laquelle R_4 représente un radical alkyle et R_8 représente un atome d'hydrogène ou un radical phényle,

15 - une chaîne $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NR}_5\text{R}_6$ dans laquelle R_5 et R_6 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical pyrrolidinyl-1, ou

- un radical phénylalkyle, et

- R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la revendication 1.

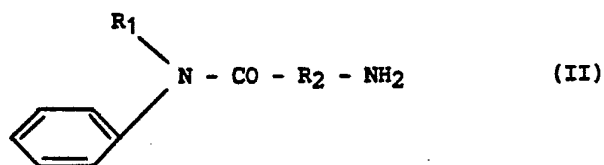
20 3. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, pour lesquels

- R_2 représente un radical méthylène, éthylène ou $-\text{CH}(\text{R}_7)-$ dans lequel R_7 représente un radical alkyle,

25 - R_3 représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène et

- R_1 a les mêmes définitions que dans la revendication 1,

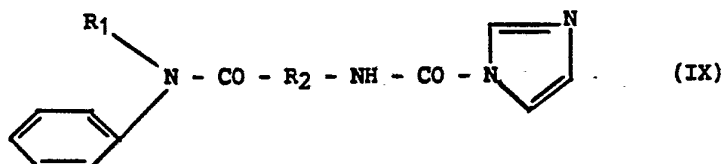
caractérisé ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



5 dans laquelle R_2 et R_1 ont les mêmes significations que ci-dessus, sur un phénylisocyanate dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène, puis isole le produit.

4. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, pour lesquels

- 10 - R_2 représente un radical méthylène, éthylène ou $-\text{CH}(\text{R}_7)-$ dans lequel R_7 représente un radical alkyle,
- R_3 représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, alkylthio, hydroxy ou par 1 ou 2 atomes d'halogène et
- 15 - R_1 a les mêmes définitions que dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule :



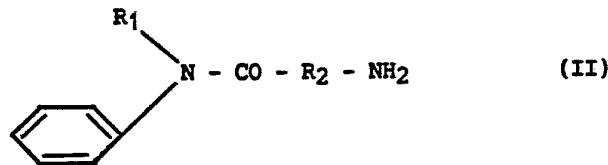
20 dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que ci-dessus, sur une aniline éventuellement substituée par un radical alkyle, alcoxy, alkylthio, nitro, hydroxy ou par 1 ou 2 atomes d'halogène, puis isole le produit.

5. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, pour lesquels

- R₂ représente un radical méthylène, éthylène ou -CH(R₇)- dans lequel R₇ représente un radical alkyle,
- 5 - R₃ représente un radical naphtyl-1 ou -2 ou indolyl-2 ou -3 et
- R₁ a les mêmes significations que dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



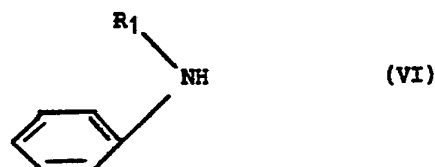
- 10 dans laquelle R₃ représente un radical naphtyl-1 ou -2 ou indolyl-2 ou -3 ou un dérivé réactif de cet acide sur un dérivé de formule :



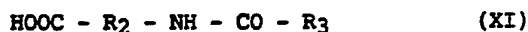
dans laquelle R₂ et R₁ ont les mêmes significations que ci-dessus puis isole le produit.

6. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels

- 15 - R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène et
- R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la revendication 1,
- 20 à l'exception pour R₁ de représenter une chaîne - CH(R₃)-COOR₄ dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène ou une chaîne -CH₂-CO-NR₅R₆ caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule :



dans laquelle R_1 a les mêmes significations que ci-dessus sur un dérivé de formule :



5 dans laquelle R_2 et R_3 ont les mêmes significations que ci-dessus puis isole le produit.

7. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels

10 - R_3 représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène,

- R_2 a les mêmes significations que dans la revendication 1 et ,

- R_1 représente une chaîne - $\text{CH}(R_8)\text{-COOR}_4$ dans laquelle R_4 représente un atome d'halogène,

15 caractérisé en ce que l'on hydrolyse un dérivé de formule (I) correspondant pour lequel R_1 représente une chaîne - $\text{CH}(R_8)\text{-COOR}_4$ dans laquelle R_4 représente un radical alkyle puis isole le produit.

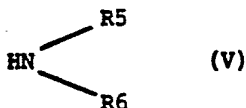
8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels

20 - R_3 représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un radical alkyle, alcoxy, nitro, alkylthio ou par 1 ou 2 atomes d'halogène,

- R_2 a les mêmes significations que dans la revendication 1 et

- R_1 représente une chaîne - $\text{CH}_2\text{-CO-NR}_5\text{R}_6$

25 caractérisé en ce que l'on fait réagir un acide en formule (I) correspondant pour lequel R_1 représente une chaîne - $\text{CH}(R_8)\text{-COOR}_4$ dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène ou un dérivé réactif de cet acide, avec une amine de formule :



dans laquelle R₅ et R₆ ont les mêmes significations que dans la revendication 1, puis isole le produit.

- 5 9. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels
- R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical hydroxy et
 - R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la revendication 1,
- 10 caractérisé en ce que l'on désalkyle le composé de formule (I) correspondant pour lequel R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical alcoxy puis isole de produit.

- 15 10. Médicaments caractérisés en ce qu'ils contiennent en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) selon la revendication 1, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.