



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 295/12, A61K 31/445, C07D 211/44, 211/94</b></p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 99/05133</b> (43) Date de publication internationale: 4 février 1999 (04.02.99)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01641 (22) Date de dépôt international: 24 juillet 1998 (24.07.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/09478 25 juillet 1997 (25.07.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORATOIRES JACQUES LOGEAIS [FR/FR]; 71, avenue du Général de Gaulle, F-92137 Issy-les-Moulineaux Cedex (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): JEANPETIT, Christian [FR/FR]; 16c, rue François Debergue, F-78380 Bougival (FR). BOUYSSOU, Thierry [FR/FR]; 19, rue de Crespières, F-78650 Beynes (FR). CHRISTINAKI, Hélène [FR/FR]; 4, avenue du Maréchal Leclerc, F-92360 Meudon la Foret (FR). BIOSA, Serge [FR/FR]; 11, allée de l'Îlot des Lacs, F-78200 Mantes la Jolie (FR). BOUCHEIX, Olivier [FR/FR]; 19, rue du Cornet, F-28410 Saint Luben de la Haye (FR). (74) Mandataires: DEMACHY, Charles etc.; Grosset-Fournier &amp; Demachy S.A.R.L., 103, rue La Fayette, F-75481 Paris Cedex 10 (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i></p>	
<p>(54) Title: BENZAMIDE CYCLOALKYL STIMULATING HIGH AND LOW GASTROINTESTINAL MOTRICITY (54) Titre: CYCLOALKYLES BENZAMIDES STIMULANTS DE LA MOTRICITE GASTROINTESTINALE HAUTE ET BASSE</p>		
<div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns compounds of general formula (I) in which: R<sub>1</sub> is a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group or a C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl group; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are H, a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group or a hydroalkyl group, m = 1 or 2, and n = 1, 2 or 3. The invention also concerns pharmaceutical compositions containing said compounds, and their uses for treating dysfunction of the high and low digestive tube.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne des composés de formule générale (I), dans laquelle R<sub>1</sub> est un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> ou un groupe cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, OH ou un groupe hydroxyalkyle, m = 1 ou 2, et n = 1, 2 ou 3. L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant ces composés, et leurs utilisations dans le cadre du traitement des dysfonctionnements du tube digestif haut et bas.</p>		

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

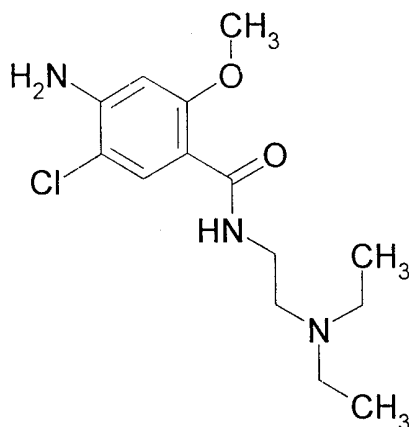
AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

## CYCLOALKYLES BENZAMIDES STIMULANTS DE LA MOTRICITE GASTROINTESTINALE HAUTE ET BASSE

La présente invention concerne l'utilisation de composés de type benzamide en tant que stimulants de la motricité gastrointestinale, leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leurs sels d'ammonium quaternaires, ainsi que leurs procédés d'obtention.

Les composés selon la présente invention sont également analgésiques.

Les benzamides et notamment 4-amino-5-chloro-2-méthoxybenzamides comme le métoclopramide (A)

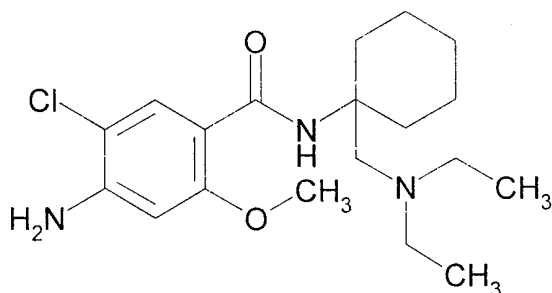


(A)

sont connus depuis longtemps pour leur activité sur la motricité gastrointestinale mais celle-ci n'est présente que sur la sphère digestive haute et absente ou marginale sur la sphère digestive basse (côlon).

Les applications thérapeutiques de ces composés sont donc un effet anti-émétique, un traitement du reflux gastro-oesophagien, un traitement de la dyspepsie mais ils n'ont pas l'efficacité nécessaire pour pouvoir être utilisés dans le cadre du traitement de pathologies de la sphère digestive basse, notamment des pathologies de type troubles chroniques du transit, atonie colique, .....

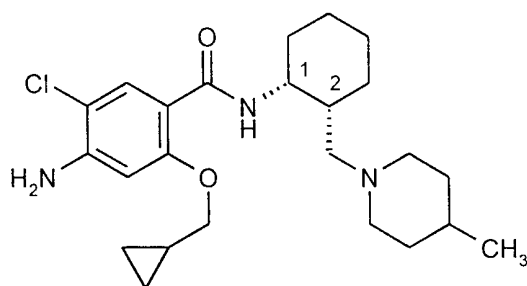
Ainsi, M.N. ABOUL-ENEIN et coll. (Sci. Pharm. 58, 273-280, 1990) ont préparé des composés de type spiro, analogues du métoclopramide, afin d'évaluer leur activité anti-émétique et notamment le composé B :



(B)

Seuls des composés possédant une diéthylamine terminale ont été synthétisés et à aucun moment il n'est mentionné une activité sur la motricité gastrointestinale basse (colique) de ces composés.

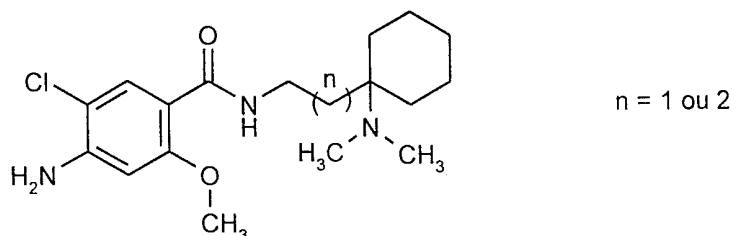
Les brevets EP 0507 672 et Fr 95 07606 décrivent des N-cyclohexyl benzamides et notamment le dérivé (C) :



(C)

en tant qu'analgésique et stimulant de la motricité gastrointestinale. La partie cyclohexyle de la molécule est substituée en position 1 et 2.

Enfin, le brevet WO 96/05166 décrit des composés stimulants de la motricité gastrointestinale par exemple de structure (D) :



$n = 1$  ou  $2$

(D)

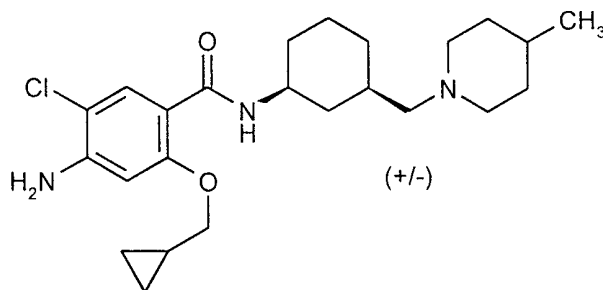
La majeure partie des composés exemplifiés possède une diméthylamine amine terminale. Un seul composé exemplifié ( $n = 1$ ) possède une pipéridine terminale et celle-ci n'est pas substituée.

La partie cyclohexyle est toujours présente en  $\alpha$  de l'amine terminale.

Les Inventeurs de la présente demande ont découvert que les composés spiro c'est-à-dire possédant un cyclohexyle substitué en position 1,1 mais en  $\alpha$  de l'amide et possédant une pipéridine substituée ou non sont de puissants stimulants de la motricité gastrointestinale haute et basse contrairement aux composés (A), (B), et (D). A titre d'exemple, les composés (B) et (D) ne possèdent pas d'activité sur la motricité dans l'électromyographie (EMG) gastro-colique chez le lapin, le composé (A) ne possédant une activité que sur la partie haute.

Le composé (C) qui diffère des composés selon l'invention par une substitution en position 1,2 du cyclohexyle est actif sur les parties haute et basse dans l'EMG gastro-colique chez le lapin. Cependant, sur un modèle colique chez le chien qui d'un point de vue anatomique est beaucoup plus proche de l'homme que le lapin (Y. RUCKEBUSCH et coll. ; INRA : Actualités scientifiques et agronomiques, La mécanique digestive chez les mammifères, Ed. MASSON, 99-104) ; les composés selon l'invention ont une activité supérieure au composé (C).

De plus, la position du groupement pipéridinoalkyle sur le cyclohexyle est très importante pour l'activité puisque un cyclohexyle substitué en position 1,3 (E) :

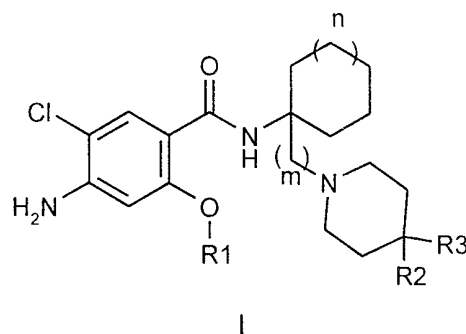


(E)

est inactif dans l'EMG gastro-colique chez le lapin.

Il était donc inattendu qu'une substitution du cyclohexyle en position 1,1 soit active.

La présente invention concerne donc des composés de formule générale I :

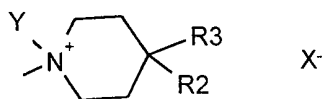


dans laquelle :

- R<sub>1</sub> est un groupe alkyle linéaire, ou ramifié ou cyclisé en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> ou un groupe cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub>, ledit groupe alkyle pouvant, le cas échéant, former un cycle de 4 à 5 atomes de carbone dans le cycle, en association avec le carbone en position 3 du cycle aromatique, et avec celui portant l'atome d'oxygène.
- R<sub>2</sub> est H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié, OH ou un groupe hydroxyalkyle dans lequel le groupe alkyle est en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> linéaire ou ramifié,
- R<sub>3</sub> est H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié, OH ou un groupe hydroxyalkyle dans lequel le groupe alkyle est en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> linéaire ou ramifié, sous réserve que R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ne peuvent pas représenter simultanément OH,
- m = 1 ou 2 ; n = 1, 2 ou 3.

L'atome d'azote de la pipéridine peut également être sous forme N-oxyde (N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>) ou salifié avec un acide pharmaceutiquement acceptable tel que l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique, phosphorique, formique, acétique, propionique, glycolique, oxalique, fumarique, lactique, succinique, tartrique, malique, pamoïque.

La pipéridine peut également être sous forme de sel d'ammonium quaternaire selon la formule suivante :



où Y est un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>, ou un groupe benzyle, et X<sup>-</sup> est Br<sup>-</sup> ou I<sup>-</sup>.

Les composés préférés selon l'invention sont ceux de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub> ou méthylcyclopropyle, n = 1, m = 1, R<sub>2</sub> = OH ou alkyle et R<sub>3</sub> = H, et préférentiellement encore, ceux de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, n = 1, m = 1, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> et R<sub>3</sub> = H (composé de l'exemple 8 ci-après), ou R<sub>1</sub> = méthylcyclopropyle, n = 1, m = 1, R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> et R<sub>3</sub> = H (composé de l'exemple 6 ci-après).

L'invention a pour objet l'utilisation d'un ou plusieurs composés de formule I décrits ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des dysfonctionnements du tube digestif haut et bas tels que :

- s'agissant des dysfonctionnements du tube digestif haut :

- . l'émésis,
- . l'achalasie oesophagienne,
- . la gastroparésie,
- . le reflux gastro-oesophagien,
- . les dyspepsies,
- . la pseudo obstruction intestinale chronique,

- s'agissant des dysfonctionnements du tube digestif bas :

- . l'atonie colique
- . le ralentissement du transit colique
- . la constipation transitoire et la constipation chronique idiopathique,
- . la pseudo-obstruction colique chronique
- . le syndrome du côlon ou de l'intestin irritable.

Ces composés de l'invention sont principalement utilisés en tant que stimulants de la motricité intestinale haute et basse, notamment dans le cadre du traitement des pathologies susmentionnées et peuvent également être utilisés comme analgésiques viscéraux.

L'invention a également pour objet toute composition pharmaceutique comprenant un ou plusieurs composés de formule I décrits ci-dessus, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable. Avantagusement, les compositions pharmaceutiques de l'invention sont administrables par voie orale, parentérale ou rectale.

De préférence, les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont caractérisées en ce que la posologie en principe actif est d'environ 0,1 µg/kg/jour à 20 mg/kg/jour par voie orale et rectale et d'environ 0,1 µg/kg/jour à 2 mg/kg/jour par voie parentérale.

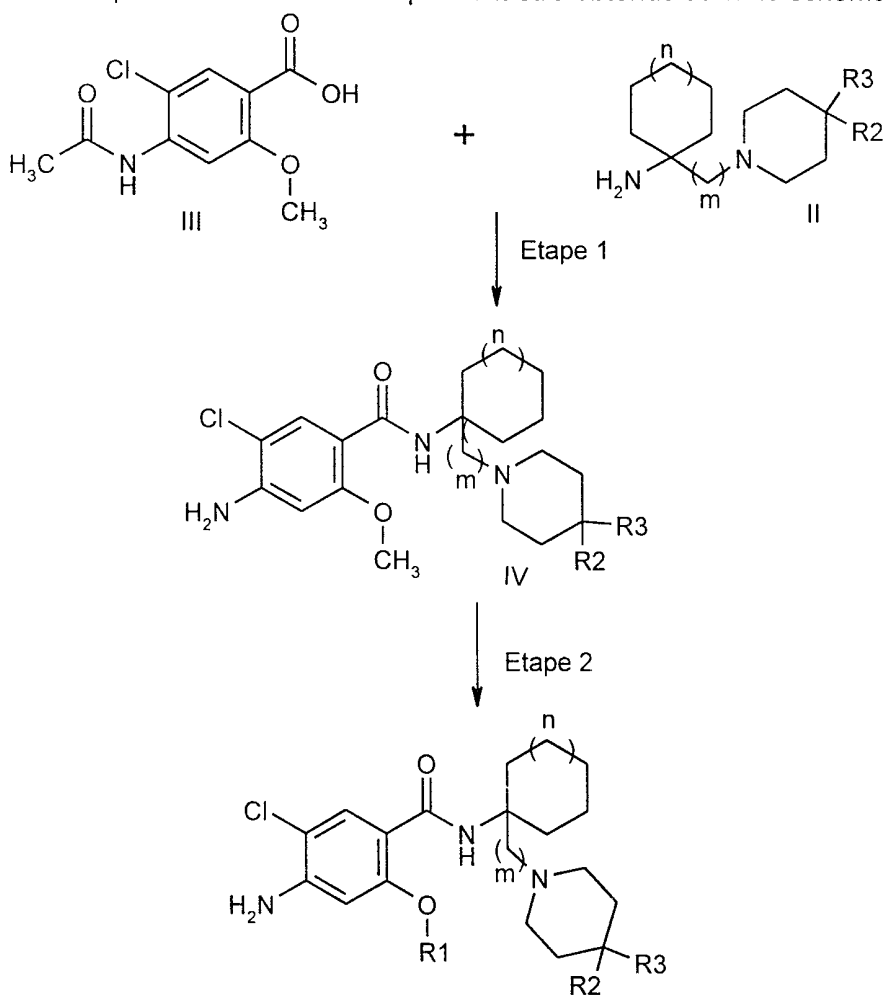
Des compositions pharmaceutiques préférées selon l'invention se présentent sous une forme administrable par voie orale, en dose unitaire de 10 µg à 200 mg de principe actif par prise, et de préférence de 0,1 mg à 200 mg de principe actif par prise, à raison de 1 à 4 prises par jour.

Des compositions également préférées selon l'invention, se présentent sous une forme administrable par voie parentérale, en dose unitaire de 10 µg à 100 mg de principe actif par injection, à raison de 1 à 2 injections par jour.

Les abréviations utilisées dans la description des procédés de préparation de l'invention et de la description détaillée de la partie expérimentale sont les suivantes :

Ac <sub>2</sub> O	Anhydride acétique
AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
AIBN	2,2-azabisisobutyronitrile
Ar	Aryle
Boc	tert-butoxycarbonyle
CDI	Carbonyldiimidazole
DCM	Dichlorométhane
DIBAL-H	Diisobutylaluminium hydride
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Et <sub>3</sub> N	Triéthylamine
NBS	N-bromosuccinimide
NMM	N-méthyl morpholine
PhtNK	Phtalimide de potassium
TA	Température ambiante
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofuranne

Les composés selon l'invention peuvent être obtenus selon le schéma 1 suivant :



IVbis  
Schéma 1

dans lequel R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, n et m sont tels que définis précédemment.

L'étape 1 consiste à condenser la diamine II sur l'acide III par une des méthodes de couplage connues dans la littérature, de préférence par un chlorure d'acide préparé avec le chlorure de thionyle dans le toluène au reflux pendant 1 h puis réaction avec la diamine correspondante dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 30 minutes à 12 h. L'hydrolyse de l'acétyle est réalisée en présence d'un mélange soude-EtOH à 60°C, pendant 30 minutes à 24 h. Ainsi l'étape 1 conduit à l'obtention du composé IV, à savoir à un composé de formule I susmentionnée dans laquelle R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, et R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, n et m sont tels que définis ci-dessus.

L'étape 2 consiste à déméthiler le composé IV avec de l'éthane thiolate de sodium (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>SNa, préparé à partir d'éthanethiol et d'une base telle que NaH) dans un solvant tel que le DMF ou le DMSO à 80-90°C durant 15 minutes à 2 h puis alkyler le phénate formé avec un groupement R<sub>1</sub>X, (X étant un groupe partant tel que par exemple un halogène, un mésylate ou un triflate, et R<sub>1</sub> étant tel que défini ci-dessus à l'exception de CH<sub>3</sub>), à 60°C durant 15 minutes à 24 h pour obtenir le composé IVbis, à savoir à un composé de formule I

susmentionnée dans laquelle  $R_1$  est tel que défini ci-dessus, à l'exception de  $CH_3$ , et  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  et  $m$  sont tels que définis précédemment.

Une autre méthode d'obtention des composés de l'invention est réalisée suivant le schéma 2 :

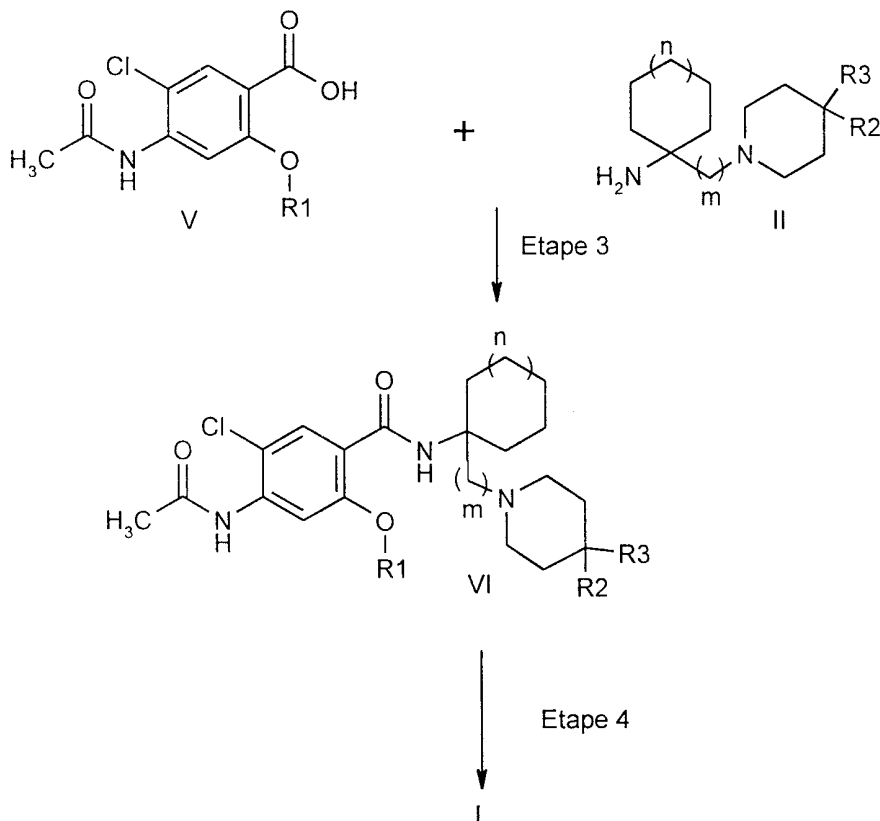


Schéma 2

dans lequel l'étape 3, conduisant au composé de formule VI dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  et  $m$  sont tels que définis précédemment dans le cadre de la formule I, consiste à coupler la diamine II sur l'acide préalablement o-alkylé V par une méthode de couplage connue dans la littérature de préférence avec le chlorure d'oxalyle dans un solvant tel que THF ou  $CH_2Cl_2$  à température ambiante pendant 30 minutes à 24 h.

L'étape 4 consiste à désacétyler l'amine du composé VI susmentionné en présence d'un mélange soude-éthanol à  $60^\circ C$  pendant 30 minutes à 24 h pour conduire au composé de formule I susmentionnée dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $n$  et  $m$  sont tels que définis précédemment.

Les composés V peuvent être obtenus selon le schéma 3 suivant :

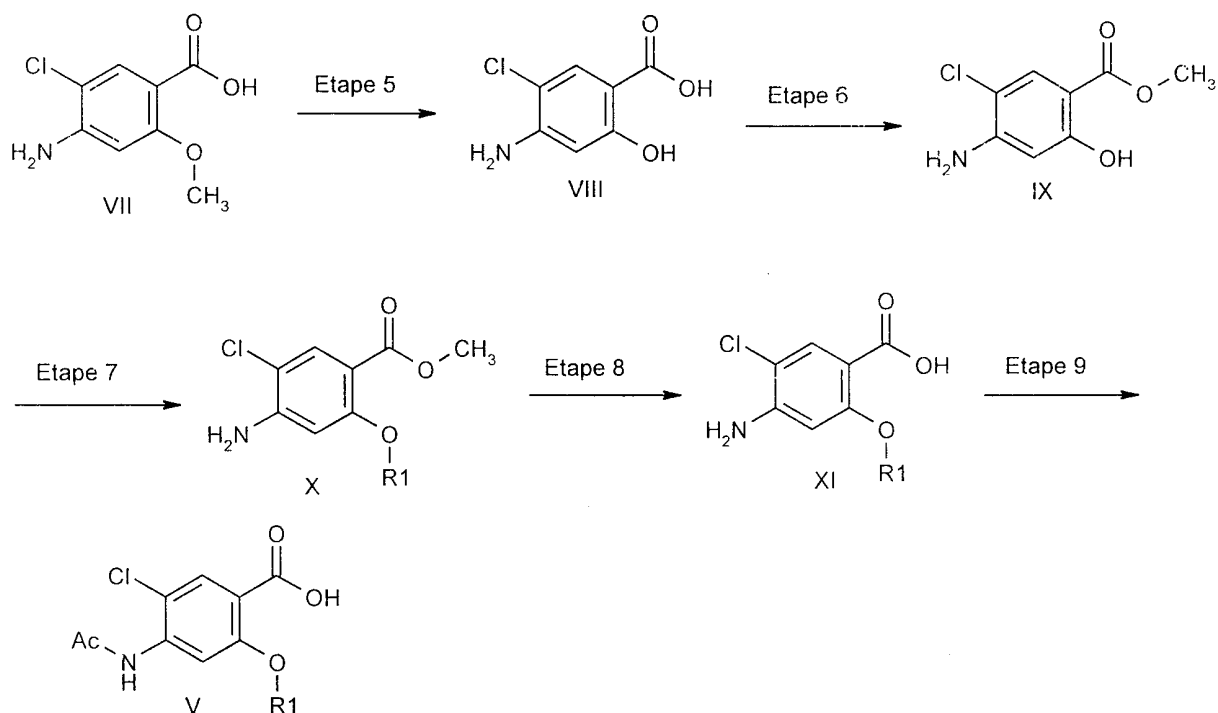


Schéma 3

dans lequel l'étape 5 consiste à déméthyler le composé VII avec BBr<sub>3</sub> dans un solvant tel que le dichloroéthane à une température comprise entre 60 et 83°C durant 30 minutes à 24 h., ce qui conduit au composé VIII.

L'étape 6 consiste à estérifier l'acide VIII avec par exemple le chlorure de thionyle et un alcool tel que le méthanol au reflux pendant 1 h à 24 h, ce qui conduit au composé IX.

L'étape 7 consiste à alkyler le phénol IX dans le DMF en présence d'une base telle que NaH à 80°C pendant 1 h à 24 h avec un groupe R<sub>1</sub>X (X étant un groupe partant tel que halogène, mésylate ou triflate, et R<sub>1</sub> étant tel que défini ci-dessus), ce qui conduit au composé X.

L'étape 8 consiste à hydrolyser l'ester X dans un mélange soude-éthanol à température ambiante pendant 30 minutes à 10 h, ce qui conduit au composé XI.

L'étape 9 consiste à acétyler l'amine XI en présence d'acide acétique et d'anhydride acétique à 60°C pendant 1 h à 24 h, ce qui conduit au composé V susmentionné dans lequel R<sub>1</sub> est tel que défini ci-dessus.

Les diamines II ( $m = 1$ ) peuvent être obtenues selon le schéma 4 suivant :

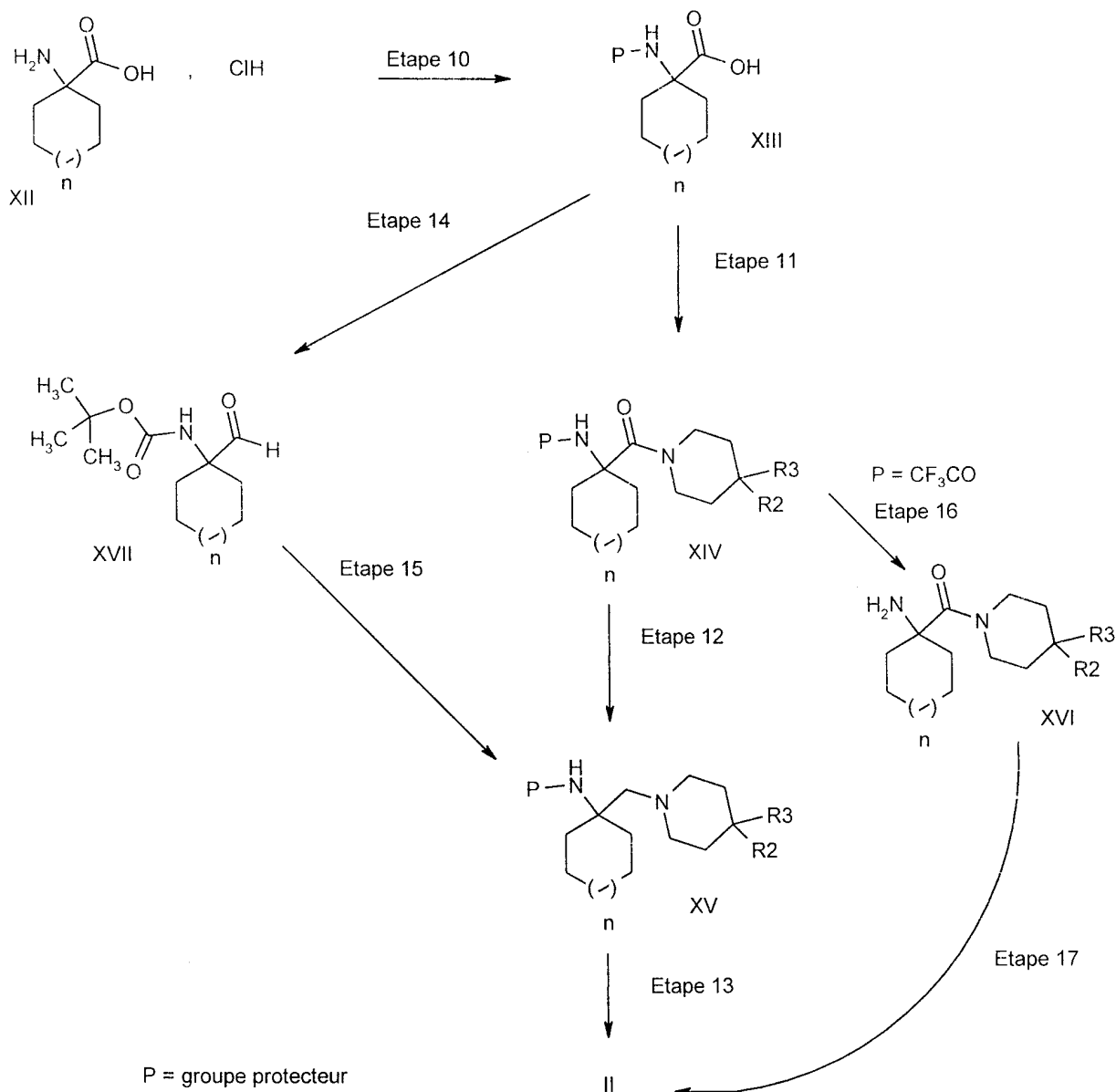


Schéma 4

dans lequel l'étape 10 consiste à protéger l'amine par un groupe protecteur tel que par exemple trifluoroacetyl, tert-butoxycarbonyl ou benzoyl, selon les méthodes connues dans la littérature.

L'étape 11 consiste à coupler la pipéridine correspondante par des méthodes de couplage connues dans la littérature avec par exemple le carbonyl diimidazole dans un solvant tel que le THF à température ambiante pendant 1 à 24 h.

L'étape 12 consiste à réduire l'amide avec une réduction comparable avec le groupe protecteur par exemple  $\text{LiAlH}_4$  dans le THF au reflux durant 1 à 24 h.

L'étape 13 consiste à déprotéger l'amine avec par exemple de l'acide trifluoroacétique dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à température ambiante pendant 30 minutes à 12 h ou HCl 12N en réacteur fermé à  $140^\circ\text{C}$  pendant 24 h à 6 jours.

L'étape 14 consiste à réduire l'acide à l'aide d'un chloroformiate d'alkyle en présence de N-méthyle morpholine par  $\text{NaBH}_4$  dans le méthanol pendant 1 h à 24 h puis oxydation de Swern.

L'étape 15 consiste à réaliser une amination réductrice avec  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  en présence de la pipéridine correspondante.

L'étape 16 consiste à déprotéger l'amine avant réduction de l'amide avec  $\text{NaBH}_4$  dans l'éthanol au reflux durant 48 h. L'étape 17 consiste à réduire l'amide avec par exemple du DIBAL-H dans le toluène à température ambiante pendant 30 minutes à 24 h.

Les 4-alkyle-pipéridines peuvent être obtenues selon le schéma 5 suivant :

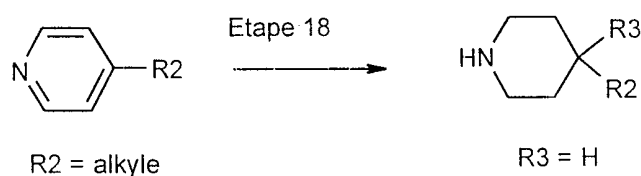
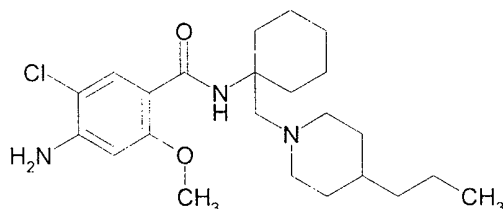


Schéma 5

L'étape 18 consiste à réduire la pyridine correspondante avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que par exemple l'oxyde de platine dans l'éthanol.

**III - Partie expérimentale****Exemple 1 : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy N-[1-(4-propylpipéridin-1yl méthyl) cyclohexyl] benzamide****Etape A : Acide 1-trifluoroacétylamino-1-cyclohexane carboxylique**

Dans un ballon contenant 137,7 g (0,0767 mol) du chlorhydrate de l'acide 1-amino cyclohexane carboxylique sont ajoutés à 0°C 325 ml (2,3 mol) d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est agité 4 h à température ambiante puis il est hydrolysé à 0°C avec 800 ml d'eau. Le précipité est filtré, lavé avec de l'eau jusqu'à pH =7 puis séché à 65°C sous 0,01 mmHg pendant 5 h.

177,77 g sont obtenus. Rdt : 96 %

IR (KBr) 1727 ( $\nu$ COCF<sub>3</sub>) ; 1706 ( $\nu$ COOH)

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)  $\delta$ ppm : 12,5 (s, 1H, COOH) ; 9,16 (s, 1H, NHCOF<sub>3</sub>) ; 2,09 (dt, 2H) ; 1,73 (ddd, 2H) ; 1,16-1,58 (m, 6H,).

**Etape B : 1-(4-propylpipéridin-1ylcarbonyl)1-trifluoroacétylamino-1-cyclohexane**

Dans un ballon muni d'une agitation magnétique et sous azote sont introduits 7 g (29 mmol) de A et 4,74 g (0,29 mmol) de carbonyldiimidazole suivis de 30 ml de tétrahydrofurane. Après 1 h d'agitation à température ambiante 3,72 g (29 mmol) de 4-propylpipéridine dilués dans 26 ml de THF sont ajoutés goutte à goutte. Après 24 h, le solvant est évaporé sous vide et le résidu est repris avec 200 ml de dichlorométhane. La phase organique est extraite 3 fois avec 100 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 8 %. La phase dichlorométhane est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Une huile est obtenue qui cristallise dans un mélange éther/acétone 90/10 v/v. Sont obtenus 7,77 g. Rdt : 76 %.

PF : 121°C

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 3430 ( $\nu$ NH) ; 1731 ( $\nu$ NHCOCF<sub>3</sub>) ; 1731 ( $\nu$  CO, amide tertiaire)

<sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm : 6,36 (s, 1H, NHCOCF<sub>3</sub>) ; 4,36 (m, 2H) ; 2,7 (dt, 2H) ; 2,06 (m, 4H) ; 1,85-1,58 (massif, 6H) ; 1,56 - 1,18 (massif, 8H) ; 1,06 (ddd, 2H).

**Etape C : 1-(4-propylpiperidin-1yl carbonyl)cyclohexylamine**

Dans un ballon contenant 7,71 g (2,2 mmol) de **B** dilué dans 110 ml d'éthanol absolu sont ajoutés 5,02 g (0,133 mol) de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est chauffé 4 jours à 60°C. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu repris avec 250 ml d'eau, est acidifié à pH = 1 avec de HCl 2N. La phase aqueuse est extraite avec de l'éther diéthylique puis elle est alcalinisée à pH = 12 avec une solution de NaOH concentrée, et réextraite à l'éther diéthylique. La phase organique est séchée et concentrée sous vide. Une huile jaune est obtenue : 4,99 g. Rdt : 90 %.

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1604 (νCOCF<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δppm : 4,77 (dt, 2H) ; 2,72 (ddd, 2H) ; 1,9 (ddd, 2H) ; 1,77-1 (massif, 19H) ; 0,72 (t, 3H).

**Etape D : 1-(4-propylpiperidin-1ylméthyl) cyclohexylamine**

Dans un ballon contenant une solution de 4,96 g (20 mmol) de **C** dans 76 ml de toluène sont introduits à -60°C et goutte à goutte, 118 ml de DIBAL-H 1M dans le toluène. Le mélange réactionnel est agité 17 h à température ambiante puis à 0°C est hydrolysé successivement avec 3,8 ml d'eau saturée en NaCl 37 ml d'HCl 6N. Après décantation et élimination de la phase toluène la phase aqueuse est alcalinisée à pH = 12 avec une solution de NaOH concentrée puis l'amine est extraite à l'éther diéthylique. La phase organique est séchée et concentrée sous vide. Une huile jaunâtre est obtenue : 4,63 g. Rdt : 99 %.

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1569 (δNH<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δppm : 2,79 (dt, 2H) ; 2,2 (dt, 2H) ; 1,7-1 (massif, 3H) ; 0,84 (t, 3H).

**Etape E : 4-acétylamino-5-chloro-2-méthoxy N-[1-(4-propylpipéridin-1ylméthyl)cyclohexyl] benzamide**

Dans un ballon contenant 4,6 g (19 mmol) d'acide 4-acétylamino-5-chloro-2-méthoxy benzoïque dans 80 ml de toluène sont introduits goutte à goutte 4,1 ml (57 mmol) de chlorure de thionyle. Après 45 minutes de chauffage à 110°C, le toluène est évaporé sous vide et le résidu est mis en suspension dans 8 ml de dichlorométhane et est ajouté à 0°C dans une solution de 4,5 g (19 mmol) d'amine **D** dans 30 ml de dichlorométhane. Après 20 h d'agitation à température ambiante le solvant est évaporé et le résidu repris avec de l'eau est acidifié à pH = 1 avec de l'HCl 1N, puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est alcalinisée à pH = 12 et extraite trois fois au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. L'huile obtenue cristallise en ajoutant un mélange AcOEt/éther de pétrole 10/90.

3,94 g. Rdt : 45 %.

PF : 79-86°C

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3412 (νNHCO) ; 1701 (νAr-CONH)

<sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δppm : 8,31 (s, 1H, Ar-H) ; 8,16 (s, 1H, Ar-H) ; 7,76 (s, 1H, NHCO) ; 7,65 (s, 1H, NHCO) ; 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 2,77 (dt, 2H) ; 2,68 (s, 2H) ; 2,24 (m, 7) ; 1,71-1,04 (m, 17H) ; 0,9 (t, 3H).

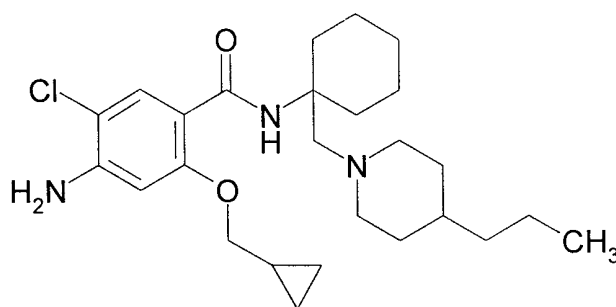
**Etape F : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy N-[1-(4-propylpiperidin-1ylméthyl) cyclohexyl] benzamide**

Dans un ballon muni d'une agitation magnétique sont introduits 3,88 g (8,36 mmol) de E, 42 ml de NaOH 1 M et 50 ml d'EtOH 95°. Le mélange réactionnel est chauffé 17 h à 80°C puis le solvant évaporé et le résidu repris par NaOH 1M et extrait 2 fois avec l'AcOEt et 1 fois au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. L'huile obtenue cristallise dans un mélange AcOEt/éther de pétrole 20/80 : 3,11 g . Rdt : 88 % P.F. Köfler : 129°C

IR(CHCl<sub>3</sub>) : 3404,5 (νNH amide) ; 1640,9 (νCO amide secondaire)

<sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>) δppm : 8,06 (s, 1H) ; 7,52 (s large, 1H, NH) ; 6,3 (s, 1H) ; 4,34 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,93 (s, 3H) ; 2,8 (dt, 2H) ; 2,72 (s, 2H) ; 2,23 (m, 4H) ; 1,69 - 1,06 (massif, 18H) ; 0,9 (t, 3H)

**Exemple 2 : 4-amino-5-chloro-2-cyclopropylméthoxyN-[1-(4-propylpiperidin-1ylméthyl) cyclohexyl] benzamide**



Dans un ballon muni d'une arrivée d'azote, contenant 0,33 g (8,25 mmol) de NaH 60 % dans l'huile et 11 ml de DMF sont ajoutés à 0°C 0,63 ml (8,52 mmol) d'éthanethiol. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, une solution de 2,32 g (5,5 mmol) de l'exemple 1 dans 9 ml de DMF est ajoutée à température ambiante. Le mélange réactionnel est chauffé 30 min. à 90°C, puis la température est ramenée à 60°C avant l'addition de 0,79 ml (8,25 mmol) de bromure de méthylcyclopropyle. Après 21 h à 60°, le DMF est évaporé sous vide (pompe à palettes). Le résidu est repris avec du dichlorométhane et extrait successivement avec une

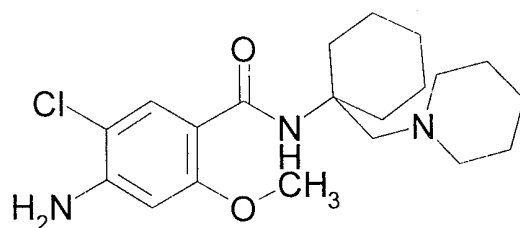
solution de NaOH 1N et de l'eau saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrée sous vide. Le produit brut est purifié sur colonne de silice flash chromatographie avec comme système éluant : heptane/AcOEt/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 70/25/5/0,2 v/v. Le produit obtenu est filtré et lavé avec un mélange éther diéthylique/acétone 80/20 v/v. 1,45 g sont obtenus. Rdt : 57 %.

PF (capillaire) : 136,5°C

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3390,7 (ν, NH) ; 1640,2 (ν C=O) . 1617,4 (ν, cycle aromatique).

<sup>1</sup>H RMN ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δppm : 7,8 (s large, 1H, NH) ; 7,7 (s, 1H) ; 6,4 (s, 1H) ; 5,85 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,9 (d, 2H) ; 2,68 (dt, 2H) ; 2,55 (s, 2H) ; 2,2 (dt, 2H) ; 2,1 (td, 2H) ; 1,65-0,95 (massif, 18H) ; 0,85 (t, 3H) ; 0,65 (dd, 2H) ; 0,45 (dd, 2H).

### Exemple 3 : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy N-[1-(pipéridin-1ylméthyl) cyclohexyl] benzamide



CIH

#### Etape A : N-[1-(pipéridin-1ylcarbonyl)cyclohexyl] benzamide

Dans un ballon muni d'une agitation magnétique sont introduits successivement 7 g (28,5 mmol) de N(1-(1-carboxycyclohexyl) benzamide ; 4,62 g (28,5 mmol) de carbonyl diimidazole et 50 ml de THF. Après 2 h d'agitation à température ambiante, sont ajoutés 2,82 ml (28,5 mmol) de pipéridine dilués dans 30 ml de THF.

Le mélange réactionnel est agité 2,5 jours puis concentré. Le résidu est dilué dans le dichlorométhane et lavée successivement avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> à 80 % et de l'eau saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. 7,11 g sont obtenus. Rdt : 79 %.

PF : 242°C

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3443 (ν NHCO) ; 1670 (ν CONH) ; 1623 (ν CO-pipéridine)

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δppm : 7,62 (d, 2H, Ar-H) ; 7,34 (m, 3H) ; 3,5 (dd, 4H) ; 2,07 (dt, 2H) ; 1,85 (ddd, 2H) ; 1,7-1,16 (massif, 12H).

**Etape B : N-[1-(pipéridin-1ylméthyl)cyclohexyl] benzamide**

Dans un réacteur équipé d'une agitation mécanique sont introduits 1,67 g (44 mmol) de lithium aluminium hydrure et 80 ml de THF distillé, puis à 0°C l'amide **A** est ajouté dilué dans 20 ml de THF. Le mélange réactionnel est chauffé 30 minutes à 60°C. La réaction est hydrolysée à froid successivement avec 1,67 ml d'eau, 1,67 ml de NaOH 15 % et 5 ml d'eau. Les sels sont filtrés et lavés avec de l'éther diéthylique. Le filtrat organique est concentré et le résidu dissous dans l'eau est extrait 2 fois avec l'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution d'eau saturée en NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. Un solide est obtenu ; il est filtré et lavé avec de l'éther de pétrole : 5,61 g. Rdt : 85 %.

PF: 124°C

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3439,4 (v NHCO) ; 1654 (v CONH)

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 7,76 (dd, 2H Ar-H) ; 7,43 (m, 3H) ; 6,4 (s large, 1H, NH) ; 2,65 (s, 2H) ; 2,54 (dd, 4H) ; 2,4 (dt, 2H) ; 1,67-1,4 (massif, 14H).

**Etape C : 1(pipéridin-1ylméthyl)cyclohexylamine**

15,45 g (18 mmol) de **B** dissous dans 79 ml d'HCl concentré (12 N) sont introduits dans un ballon fermé avec bouchon à vis et chauffés à 140°C sous pression pendant 6 jours. La phase acide est diluée avec 200 ml d'eau et extraite 2 fois à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est alcalinisée avec une solution de NaOH et extraite à l'éther diéthylique 3 fois. Les phases éther réunies sont séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées sous vide. Une huile colorée est obtenue : 3,29 g.

Rdt : 92 %.

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3178 (v NH<sub>2</sub>)

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 2,49 (dd, 4H) ; 2,19 (s, 2H) ; 1,62-1,21 (massif, 18H)

**Etape D : 4-acétylamino-5-chloro-2-méthoxy N-[1-(pipéridin-1ylméthyl)cyclohexyl] benzamide**

Selon exemple 1.

PF : 81°C

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3412,5 (v NH) ; 1701 (v CONHAr) ; 1651,4 (v ArCONH)

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 8,3 (s, 1H) ; 8,15 (s, 1H) ; 7,79 (s, 1H) ; 7,66 (s, 1H) ; 4,02 (s, 3H) ; 2,7 (s, 2H) ; 2,5 (dd, 4H) ; 2,27 (m, 5H) ; 1,7-1,21 (massif, 14H).

**Etape E : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy N-[4-(pipéridin-1ylméthyl) cyclohexyl] benzamide chlorhydrate**

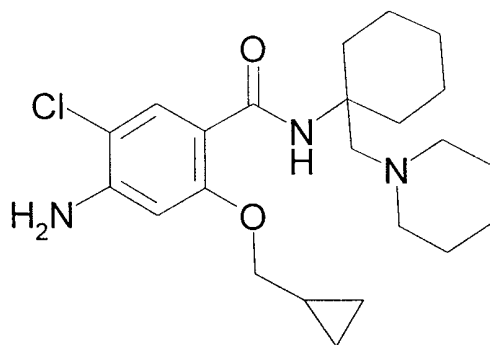
Selon exemple 1.

PF: 190-193°C

IR(KBr) : 3415,6 (ν NHCO-Ar, NH<sub>2</sub>arom) ; 1653,9 (ν C=O NH)

<sup>1</sup>H RMN ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δppm : 9,7 (s large, NH<sup>+</sup> pipéridinique) ; 7,81 (s, 1H, NH) ; 7,65 (s, 1H) ; 6,51 (s, 1H) ; 6,14 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,42 (d, 2H) ; 3,3 (m, 2H) ; 3,02 (m, 2H) ; 2,3 (dt, 2H) ; 1,85-1,14 (massif, 14H).

**Exemple 4 : 4-amino-5-chloro-2-cyclopropylméthoxy N-[1-(pipéridin-1ylméthyl) cyclohexyl] benzamide**



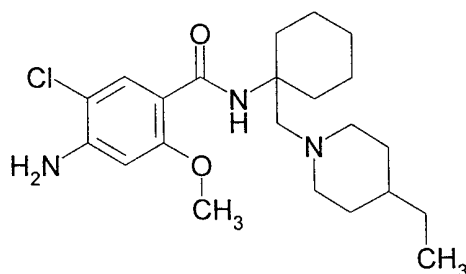
Selon exemple 2

PF (capillaire) : 123-127°C

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3390,6 (ν NHCO) ; 1640 (ν C=O NH)

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 8,11 (s, 1H) ; 7,94 (s large, 1H, NH) ; 6,23 (s, 1H) ; 4,33 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,86 (d, 2H) ; 2,69 (s, 2H) ; 2,46 (t, 4H) ; 2,3 (dt, 2H) ; 1,7-1,2 (massif, 15H) ; 0,74 (dd, 2H) ; 0,47 (dd, 2H).

**Exemple 5 : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy N-[1-(4-éthylpipéridin-1yl méthyl) cyclohexyl] benzamide**



**Etape A : N-[1(4-éthylpipéridin-1ylméthyl) cyclohexyl] benzamide**

Selon exemple 3 :

PF: 104°C

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1656 (ν CONH)<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 7,74 (dd, 2H, Harom) ; 7,42 (m, 3H) ; 6,4 (s large, 1H, NH) ;  
2,85 (dt, 2H) ; 2,7 (s, 2H) ; 2,43 (td, 2H) ; 2,3 (ddd, 2H) ; 1,7-1,02 (massif, 15H) ; 0,9 (t, 3H)**Etape B : 1(4-éthylpipéridin-1ylméthyl) cyclohexylamine**

Selon exemple 3 :

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1569,7 (δ, NH<sub>2</sub>)<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 2,82 (dt, 2H) ; 2,21 (m, 4H) ; 0,64-1 (massif, 19H) ; 0,9 (t, 3H, CH<sub>3</sub>)**Etape C : 4-acétylamino-5-chloro-2-méthoxy N-[1-(4-éthylpipéridin-1ylméthyl) cyclohexyl] benzamide**

Selon exemple 1

PF : 91°C (Köfler)

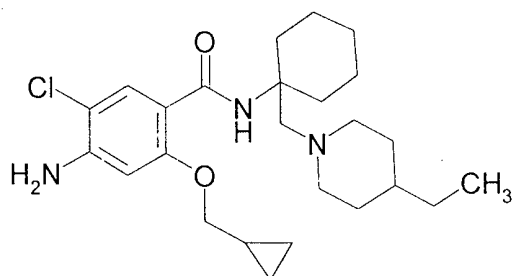
IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3412 (ν NHCO) ; 1701 (ν CONH-Ar)<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 8,3 (s, 1H) ; 8,16 (s, 1H) ; 7,77 (s, 1H, NH) ; 7,64 (s, 1H, NH) ;  
4 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 2,8 (dt, 2H) ; 2,7 (s, 2H) ; 2,27 (m, 6H) ; 1,7-1 (massif, 16H) ; 0,9 (t, 3H)**Etape D : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy N-[1-(4-éthylpipéridin-1yl)cyclohexyl] benzamide**

Selon exemple 1

PF (capillaire) : 65-85°C résine lente

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3404 (ν NHCO) ; 1641 (ν CONH)<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 8,07 (s, 1H) ; 7,53 (s large, 1H, NH) ; 7,27 (s, 1H) ; 6,4 (s, 1H) ;  
4,35 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

**Exemple 6 : 4-amino-5-chloro-2-cyclopropylméthoxy N-[1-(4-éthylpipéridin-1ylméthyl) cyclohexyl] benzamide**



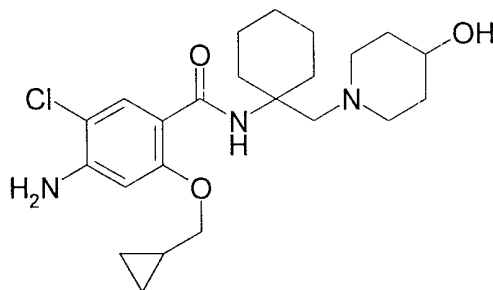
Selon exemple 2.

PF (capillaire) : 146°C

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3390 (ν NH<sub>2</sub>) ; 1640 (ν C=O NH)

<sup>1</sup>H RMN ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δppm : 7,85 (s, 1H) ; 7,7 (s, 1H) ; 6,4 (s, 1H) ; 5,85 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,88 (d, 2H) ; 2,7 (dt, 2H) ; 2,58 (s, 2H) ; 2,2 (dt, 2H) ; 2,12 (ddd, 2H) ; 1,65-0,9 (massif, 16H) ; 0,85 (t, 3H) ; 0,65 (dd, 2H) ; 0,45 (dd, 2H).

**Exemple 7 : 4-amino-5-chloro-2-cyclopropylméthoxy N-[1-(4-hydroxypipéridin-1ylméthyl) cyclohexyl] benzamide**



**Etape A : 1-(4-hydroxypipéridin-1ylcarbonyl) 1-trifluoroacétylamino cyclohexane**

Selon exemple 1

PF : 168°C

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3428 (ν NHCOCF<sub>3</sub>) ; 1731,5 (ν COCF<sub>3</sub>) ; 1629 (ν CO-amide tertiaire)

<sup>1</sup>H RMN ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δppm : 4,7 (d, 1H, OH) ; 3,84 (dt, 2H) ; 3,65 (m, 1H) ; 3,04 (m, 2H) ; 2-1,1 (massif, 16H).

**Etape B : 1-(4-hydroxypipéridin-1ylcarbonyl) cyclohexylamine**

Selon exemple 1

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1609 (ν CO-amide tertiaire)

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 4,43 (dt, 2H) ; 3,93 (m, 1H) ; 3,3 (m, 2H) ; 2,13-1,22 (massif, 17H)

**Etape C : (4-hydroxypipéridin-1ylméthyl) cyclohexylamine**

Selon exemple 1

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) : 3344 ( $\nu$   $\text{NH}_2$ )

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 3,65 (m, 1H) ; 2,77 (ddd, 2H) ; 2,36 (ddd, 2H) ; 2,23 (s, 2H) ;

1,9-1,19 (massif, 16H)

**Etape D : 4-acétylamino-5-chloro-2-cyclopropylméthoxy N-1(4-hydroxypipéridin-1yl méthyl) cyclohexyl benzamide**

A partir de l'acide 4-acétylamino-5-chloro-2-cyclopropylméthoxy benzoïque, selon exemple 1, étape E

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) : 3382 ( $\nu$   $\text{NHCO}$ ) ; 1702, 1646 ( $\nu$   $\text{CONH}$ )

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 8,23 (s, 1H) ; 8,22 (s, 1H) ; 8,04 (s, 1H) ; 7,71 (s, 1H) ; 4 (d, 2H) ; 3,69 (m, 1H) ; 3,61 (m, 1H) ; 2,73 (ddd, 2H) ; 2,3 (ddd, 4H) ; 1,84-1,15 (m, 18H) ; 0,7 (ddd, 2H) ; 0,5 (ddd, 2H)

**Etape E : 4-amino-5-chloro-2-cyclopropylméthoxy N-[1-(4-hydroxypipéridin-1yl méthyl) cyclohexyl] benzamide**

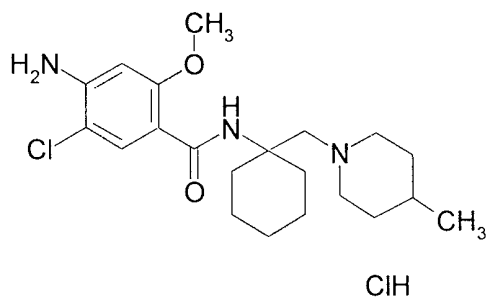
Selon exemple 1, étape F

PF : 153-166°C

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) : 3391 ( $\nu$   $\text{NH}$ ,  $\nu$   $\text{NH}_2$ ) ; 1640 ( $\nu$   $\text{CONH}$ )

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 8,1 (s, 1H) ; 7,9 (s,  $\text{NH}$ ) ; 6,22 (s, 1H) ; 4,3 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ) ; 3,9 (d, 2H) ; 3,62 (ddd, 1H) ; 2,8 (m, 2H) ; 2,75 (s, 2H) ; 2,4 (m, 4H) ; 1,8-1,5 (massif, 10H) ; 0,95 (dd, 2H) ; 0,75 (dd, 2H)

**Exemple 8 : 4-amino-5-chloro-2-cyclopropylméthoxy N-(1-(4-méthylpipéridin-1-yl méthyl) cyclohexyl] benzamide**



**Etape A : 1-(4-méthylpipéridin-1-ylcarbonyl) trifluoroacétylamino cyclohexane**

Selon exemple 1

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3430,5 (v NHCO) ; 1731,7 (v COCF<sub>3</sub>) ; 1628,7 (v CO-pipéridine-CH<sub>3</sub>)  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 6,42 (s large, 1H, NH) ; 4,34 (dt, 2H) ; 2,74 (td, 2H) ; 2,02 (m, 4H) ;  
 1,92-1,25 (massif, 9H) ; 1,09 (td, 2H) ; 0,92 (d, 3H)

**Etape B : 1-(4-méthylpipéridin-1-ylcarbonyl) cyclohexylamine**

Selon exemple 1

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1604 (v CO-amide tertiaire)  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 4,74 (dt, 2H) ; 2,74 (td, 2H) ; 2 (td, 2H) ; 1,71-1,22 (massif, 15H) ;  
 1,1 (td, 2H) ; 0,96 (d, 3H)

**Etape C : 1-(4-méthylpipéridin-1-ylméthyl) cyclohexylamine**

Selon exemple 1

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 1570 (δ NH<sub>2</sub>)  
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 2,77 (dt, 2H) ; 2,27 (td, 2H) ; 2,2 (s, 2H) ; 1,6-1,15 (massif, 17H) ;  
 0,94 (d, 3H)

**Etape D : 4-acétylamino-5-chloro-2-méthoxy-N-[1-(4-méthylpipéridin-1-yl méthyl) cyclohexyl] benzamide**

Selon exemple 1

IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3412,9 (v, NHCO) ; 1701 (vCONH-Ar) ; 1648,7 (vAr-CONH) ;

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 8,3 (s, 1H) ; 8,15 (s, 1H) ; 7,77 (s large, 1H, NH) ; 7,65 (s large, 1H, NH) ; 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 2,77 (dt, 2H) ; 2,72 (s, 2H) ; 2,32 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>) ; 2,26 (m, 4H) ; 1,71 - 1,1 (massif, 11H) ; 9,03 (d, 3H)

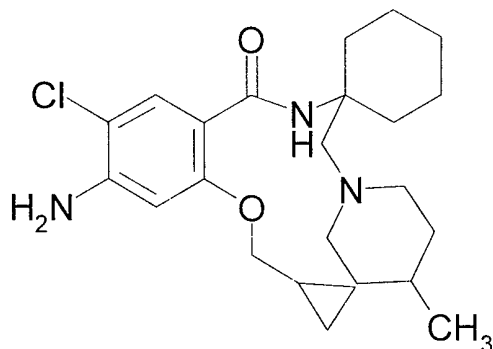
**Etape E : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy-N-[1-(4-méthylpipéridin-1yl méthyl) cyclohexyl] benzamide**

Selon exemple 1

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) : 3404,5 (v, NHCO) ; 1640 (vAr-C<sub>Q</sub>NH) ;

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 8,05 (s, 1H) ; 7,55 (s large, 1H, NH) ; 7,3 (s, 1H) ; 6,3 (s, 1H) ; 4,36 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 2,8 (dt, 2H) ; 2,7 (s, 2H) ; 2,56 (m, 4H) ; 1,7 - 1,1 (massif, 12H) ; 0,91 (d, 3H).

**Exemple 9 : 4-amino-5-chloro-2-cyclopropylméthoxy-N-[1-(4-méthylpipéridin-1yl méthyl) cyclohexyl] benzamide**



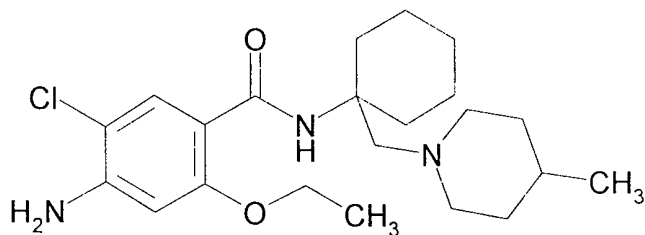
Selon exemple 2

P.F. capillaire : 129,5 - 132,5°

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) : 3390, 9 (v NH amide) ; 1640 (v CO amide secondaire)

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 8,1 (s, 1H) ; 7,94 (s large, 1H, NH) ; 6,26 (s, 1H) ; 4,34 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,86 (d, 2H) ; 2,76 (dt, 2H) ; 2,7 (s, 2H) ; 2,3 (dt, 2H) ; 2,21 (td, 2H) ; 1,7 - 1,07 (massif, 14H) ; 0,9 (d, 3H) ; 0,74 (dd, 2H) ; 0,12 (dd, 2H)

**Exemple 10 : 4-amino-5-chloro-2-éthoxy N-[1-(4méthylpipéridin-1ylméthyl) cyclohexyl] benzamide**



Selon exemple 2

PF capillaire 153°C

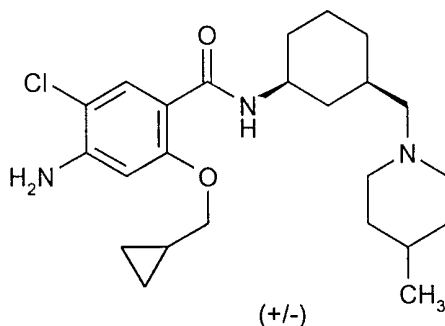
IR (CHCl<sub>3</sub>) : 3398,9 (νNH) ; 1640,5 (νCONH)

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 8,1 (s, 1H) ; 7,77 (s large, 1H, NH) ; 6,28 (s, 1H) ;

4,36 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 4,12 (q, 2H) ; 2,79 (dt, 2H) ; 2,68 (s, 2H) ; 2,26 (massif, 4H) ;

1,77 - 1,07 (massif, 16H) ; 0,9 (d, 3H)

**Composé E : cis 4-amino-5-chloro 2-cyclopropyl méthoxy N-[3-(4-méthylpipéridin-1-ylméthyl) cyclohexyl] benzamide**



**Etape A : acide 3-amino cyclohexane carboxylique**

Préparé selon : Allan R.D.; Johnston G.A.R. and Twitchin B. ; Aust. J. Chem. 1981, 34, 22316

**Etape B : acide cis 3-trifluoroacétylamino cyclohexane carboxylique**

Selon exemple 1 (étape A)

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub> + (CD)<sub>2</sub>SO) δppm : 12,03 (s large, 1H, COOH) ; 9,14 (d, 1H, NH) ;

3,65 (m, 1H, CH-NH) ; 2,28 (m, 1H) ; 2 (d, 1H) ; 1,86 (d, 1H) ; 1,76 (m, 2H) ; 1,45 -1,1 (m, 4H)

**Etape C : cis 3-(4-méthylpipéridin-1-yl carbonyl)1-trifluoroacétylamino cyclohexane**

Selon exemple 1 (étape B)

PF Köfler : 180,5

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3280,1 ( $\nu\text{NH}$ ) ; 1713 ( $\nu\text{C=O}$ ) ; 1614 ( $\nu\text{C=O}$  amide tertiaire)

$^1\text{H}$  RMN ( $(\text{CD})_2\text{SO}$ )  $\delta\text{ppm}$  : 9,3 (d, 1H,  $\text{NH}$ ) ; 4,32 (m, 1H) ; 3,88 (m, 1H) ; 3,76 (m, 1H) ; 2,92 (ddd, 1H) ; 2,76 (ddd, 1H) ; 2,45 (m, 1H) ; 1,8 - 1,1 (m, 11H) ; 1,08 - 0,8 (m, 2H) ; 0,9 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ )

**Etape D : 3-(4-méthylpipéridin-1-ylcarbonyl) cyclohexylamine**

Selon exemple 1 (étape C)

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 3369,1 ( $\nu\text{NH}$ ) ; 1618,1 ( $\nu\text{C=O}$  amide tertiaire)

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$  : 4,55 (m, 1H) ; 3,84 (m, 1H) ; 2,98 (ddd, 1H) ; 2,68 (ddd, 1H) ; 2,54 (m, 2H) ; 2,86 (m, 3H) ; 1,8-1,24 (m, 9H) ; 1,1 (m, 3H) ; 0,98 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ )

**Etape E : cis 3-(4-méthylpipéridin-1-ylméthyl) cyclohexylamine**

Selon exemple 1 (étape D)

IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$  : 2924,5 ( $\nu\text{CH}$  aliphatique)

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$  : 2,8 (m, 2H) ; 2,63 (m, 1H) ; 2,12, d, 2H) ; 1,96 (m, 1H) ; 1,9-1,7 (m, 6H) ; 1,68 -1,45 (m, 4H) ; 1,4-1,12 (m, 4H) ; 1,? (ddd, 1H) ; 0,92 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 0,72 (m, 2H)

**Etape F : cis (4-amino-5-chloro-2-méthoxy-N-[3-(4-méthylpipéridin-1-yl méthyl) cyclohexyl] benzamide, chlorhydrate**

Selon exemple 1 (étape B)

PF capillaire : fusion lente : 130°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1627 ( $\nu\text{C=O}$  amide secondaire)

$^1\text{H}$  RMN ( $(\text{CD})_2\text{SO}$ )  $\delta\text{ppm}$  : 9,09 (s large,  $\text{NH}^+\text{Cl}^-$ ) ; 7,63 (d, 1H,  $\text{NH}$ ) ; 7,6 (s, 1H, Ar-H) ; 6,95 (s, 1H, Ar-H) ; 5,95 (s large, 2H,  $\text{NH}$ ) ; 3,8 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,8 (m, 1H) ; 3,45 (m, 2H) ; 3,3-2,65 (m, 4H) ; 2,1-1,08 (m, 13H) ; 1-0,7 (m, 1H) ; 0,9 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ )

**Etape G : cis 4-amino-5-chloro-cyclopropylméthoxy-N-[3-(4-méthylpipéridin-1-ylméthyl) cyclohexyl] benzamide**

Selon exemple 2

PF capillaire : 144°C

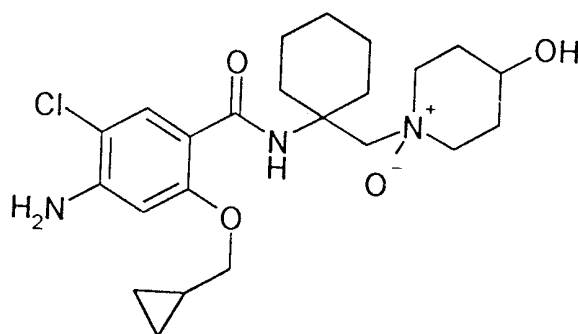
IR (CHCl<sub>3</sub>)cm<sup>-1</sup> : 3391,2 (νNH) ; 1635,5 (ν C=O amide secondaire)

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δppm : 8,15 (s, 1H, Ar-H) ; 8 (d, 1H, NH) ; 6,2 (s, 1H, Ar-H) ;

3,45 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 3,95 (m, 1H) ; 3,85 (d, 2H) ; 2,85 (d, 2H) ; 2,3-2 (m, 4H) ; 2-1 (m, 15H) ;

0,9 (d, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 0,75 (dd, 2H) ; 0,45 (dd, 2H)

**Exemple 11 : 4-amino-5-chloro-2-cyclopropylméthoxy N-[1-(4-hydroxypipéridino-1-yl)méthyl-N-oxyde] cyclohexyl] benzamide**



A une solution de l'exemple 7 (0,5 g ; 1,17 mmoles) dans 140 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ajouter l'acide 3-chloroperbenzoïque. Agiter 4 h à température ambiante.

Laver par NaOH 1N puis évaporer sous vide. Le produit est purifié sur colonne d'alumine (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt/MeOH : 90/5/5).

On récupère deux isomères (rdt : 28 %).

- Isomère le moins polaire

RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 7,75 (s, 1H) ; 6,4 (s, 1H) ; 3,9 (d, 2H) ; 3,85 (s, 2H) ; 3,6 (m, 2H) ; 3,3 (m, 2H) ; 2,6 (m, 2H) ; 2,35 (m, 2H) ; 1,7-1,5 (m, 10H) ; 1,35 (m, 2H) ; 0,7 (m, 2H) ; 0,45 (m, 2H).

- Isomère le plus polaire

RMN (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 7,75 (s, 1H) ; 6,4 (s, 1H) ; 3,9 (d, 2H) ; 3,8 (s, 2H) ; 3,7 (m, 1H) ; 3,45 (m, 2H) ; 3,3 (m, 4H) ; 2,6 (m, 2H) ; 2,1 (m, 2H) ; 1,8-1,5 (m, 9H) ; 1,35 (m, 2H) ; 0,7 (m, 2H) ; 0,4 (m, 2H).

## Résultats pharmacologiques

### I - Stimulation de la motricité gastrointestinale

#### Electromyographie gastrocolique chez le lapin

Le principe du test consiste à enregistrer l'activité électrique du muscle lisse directement responsable du péristaltisme digestif. Les enregistrements sont réalisés chez le lapin vigile à jeun.

#### Protocole

Les lapins mâles néo-zélandais Californiens de 2,5 à 3 kg sont équipés, sous anesthésie générale au thiobarbital, d'électrodes de nickel-chrome implantées sur :

- l'antre à 1 cm du pylore (P-1)
- le côlon à 5 et 8 cm de la valvule iléo-caécale (vic + 5 et vic + 8 cm)

Les enregistrements électromyographiques débutent cinq jours après l'intervention chirurgicale sur des animaux vigiles à jeun depuis 12 heures et maintenus dans des boîtes à contention.

Le produit à tester est administré par voie intraveineuse sous un volume égal à 0,5 ml à la dose de 0,7 mg/kg. Il est solubilisé dans 10 à 20 µl d'acide acétique pur. Le volume est complété avec du sérum physiologique. Le pH est réajusté par NaOH 0,1N à des valeurs comprises entre 5 et 7,5.

Le véhicule du produit est utilisé comme placebo. Il est constitué d'acide acétique dilué (10 à 20 µl dans 0,5 ml de sérum physiologique); Son pH est également réajusté par NaOH 0,1 N à des valeurs comprises entre 5 et 7,5.

L'enregistrement débute à T0. La première injection intraveineuse (produit ou véhicule) est effectué 1 heure plus tard (T1h). La deuxième injection intraveineuse (véhicule ou produit) est réalisée à T2h. Le retour à la ligne de base est vérifié avant chaque administration.

L'activité des produits et du véhicule est évaluée sur les 30 minutes d'enregistrement qui suivent leur injection.

L'analyse statistique est réalisée selon le test de Dunnett qui compare les périodes d'enregistrement sous véhicule à l'ensemble des périodes d'enregistrement sous l'action des produits. Le seuil de signification est fixé à 5 %.

## Résultats

L'activité myoélectrique spontanée s'organise sur l'antré en salves de potentiels qui apparaissent en présence du véhicule avec une fréquence égale à  $1,1 \pm 0,3$  salves/min. chez 150 lapins.

Sur le côlon l'activité électrique s'organise en ondes lentes (17 cycles par minute) surimposées de façon aléatoire de salves de potentiels responsables du péristaltisme. Les résultats sont donc exprimés en pourcentage d'ondes lentes surchargées de salves de potentiels. En présence du véhicule l'index moteur du côlon vic + 5 est égal en moyenne à  $22 \pm 6$  % (n = 160 lapins), celui du côlon vic + 8 est égal en moyenne à  $24 \pm 5$  % (n = 160 lapins)

Les molécules testées stimulent significativement ( $p \leq 0,05$ ) le péristaltisme digestif lorsque la fréquence sur l'antré est supérieure ou égale à 1,6 salves/min et l'index moteur sur le côlon est supérieur ou égal à 35 %, quel que soit le segment enregistré (côlon vic + 5 et côlon vic + 8).

Les résultats des composés selon l'invention sont donnés ci-après (tableau I) ainsi que ceux des comparateurs (composés A-E). Les composés selon l'invention stimulent de façon significative le côlon proximal (Vic + 5 et Vic + 8) contrairement aux comparateurs.

## II - Motricité colique chez le chien

Le principe du test consiste à enregistrer l'activité contractile du colon chez l'animal vigile et à jeun.

Six chiens femelles Beagle, de 8 à 10 kg sont équipés, sous anesthésie générale, de jauges de contrainte implantées sur :

- le côlon proximal à 3 cm de la valvule iléo-caecale (vic + 3)
- le côlon transverse à 9 cm de la valvule iléo-caecale (vic + 9)

L'enregistrement débute dix jours après l'intervention chirurgicale. L'animal vigile et à jeun depuis la veille est placé dans une cage à digestibilité et raccordé au dispositif d'enregistrement. Les trois premières heures constituent l'enregistrement en période témoin, puis le produit testé à la dose de 1 mg/kg ou le véhicule (acide acétique dilué) est injecté par voie intraveineuse sous un volume égal à 0,8 ml. Le pH est compris entre 5 et 7,5 et l'osmolalité est comprise entre 100 et 300 mosmol/l.

Le même chien est enregistré tous les trois jours et ne reçoit qu'une seule injection par séance d'enregistrement.

L'activité est quantifiée sur les deux heures d'enregistrement qui suivent l'injection de la molécule et comparée à l'aide du test de Dunnett aux enregistrements obtenus sous véhicule. Le seuil de signification est égal à 5 %. Les paramètres utilisés pour évaluer l'activité du produit sont la fréquence des contractions et la durée de stimulation de la motricité colique.

Chez le chien à jeun, en période basale, il apparaît en moyenne deux contractions par heure d'enregistrement. Dans ces conditions expérimentales, la motricité colique est significativement stimulée ( $p \leq 0,05$ ) lorsque la fréquence des contractions est supérieure ou égale à 2,8. Le comparateur C est colokinétique à 0,3 et 1 mg/kg i.v. pendant une durée moyenne de 60 minutes.

Les composés selon l'invention ont une activité colokinétique significativement ( $p < 0,05$ ) supérieure à celle du comparateur C lorsque la fréquence des contractions est supérieure à 4,5 et la durée de leurs effets est supérieure à 80 minutes.

A titre d'exemple, les composés des exemples 2, 4, 6 et 9 ont une activité colokinétique supérieure au comparateur C en durée et/ou en fréquence aux doses de 0,3 et 1 mg/kg.

Le composé de l'exemple 6 possède de plus une activité dès la dose de 0,1 mg/kg, à laquelle le comparateur C est inactif.

Les résultats sont regroupés dans le tableau II.

### III - Analgésie viscérale

L'activité analgésique viscérale a été étudiée sur un modèle de douleur digestive chez le rat vigile. Cette douleur est provoquée par la distension du côlon à l'aide d'un ballonnet.

#### Protocole

Les rats mâles Sprague-Dawley d'environ 180 g à jeun depuis la veille sont utilisés. Sous légère anesthésie au fluothane, une sonde intrarectale est introduite à 5 cm de l'anus et 1,5 ml d'acide acétique à 1 % est injecté. Une heure trente après l'irritation, un ballonnet en latex ( $\emptyset$  à vide 2 mm, longueur 1 cm) monté sur un cathéter en polyéthylène est introduit dans le côlon sur le site de l'irritation.

Le produit à tester ou le véhicule (acide acétique dilué) est administré per os sous un volume de 1 ml, puis le rat est mis en observation dans un cristalliseur.

La distension du côlon est réalisée 2h30 après l'irritation. Elle est effectuée sous un volume fixe égale à 1,5 ml d'eau distillée. La distension colique provoque une douleur digestive objectivée par des crampes abdominales dont le nombre reflète l'intensité de la douleur. La distension colique est maintenue pendant 10 minutes au cours desquelles les crampes abdominales sont dénombrées.

L'analyse statistique est effectuée à l'aide du test de Dunnett qui compare un même groupe d'animaux véhicule (6) à plusieurs groupes de rats (6 animaux par groupe) ayant reçu les molécules étudiées. Le seuil de signification est fixé à 5 %.

Les molécules sont testées par voie orale à 1-10-100 et 1000 µg/kg. Elles sont solubilisées dans 10 à 20 µl d'acide acétique pur. Le volume est complété avec du sérum physiologique. Le pH est réajusté (NaOH 0,1 N) à des valeurs comprises entre 5 et 7,5.

Le véhicule utilisé comme placebo se compose d'acide acétique dilué (10 à 20 µl dans 1 ml de sérum physiologique). Son pH est réajusté (NaOH 0,1 N) à des valeurs comprises entre 5 et 7,5.

### Résultats

Vingt à vingt deux crampes abdominales, en moyenne, sont observées pendant les 10 minutes de distension colique chez le groupe de rats véhicule (n = 200 rats).

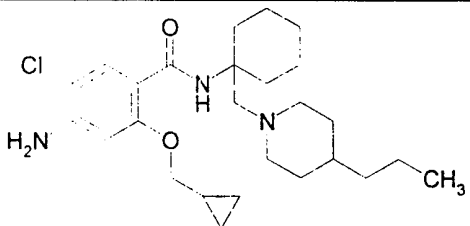
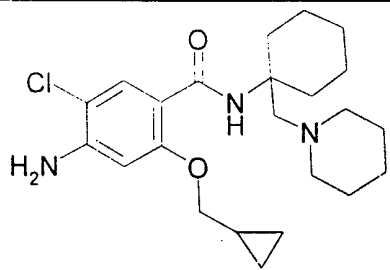
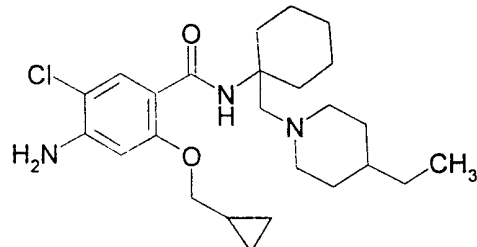
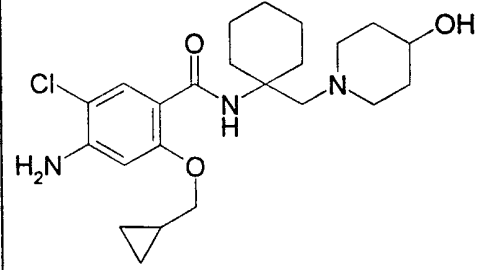
Les molécules testées diminuent significativement ( $p \leq 0,05$ ) la douleur digestive lorsque le nombre de crampes abdominales est inférieur ou égal à 15.

Les résultats des composés selon l'invention sont donnés ci-après (tableau III).

Les composés selon l'invention diminuent significativement la douleur digestive.

TABLEAU I

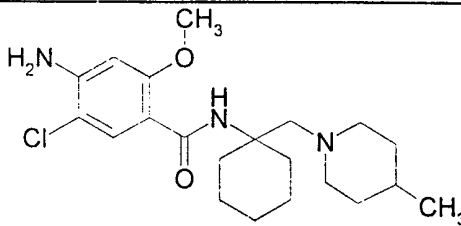
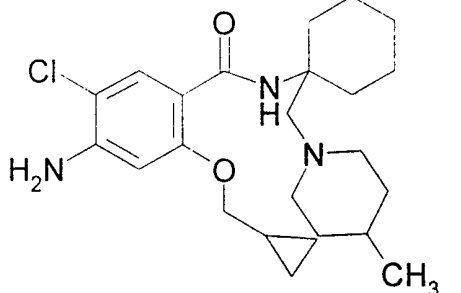
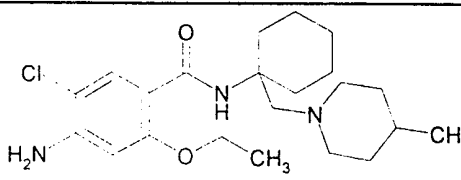
EMG gastro-colique chez le lapin à 700 µg/kg i.v.

STRUCTURE	ANTRE (salves/min)	COLON PROXIMAL VIC + 5 (% salves/ondes lentes)	COLON PROXIMAL VIC + 8 (% salves/ondes lentes)
PLACEBO (véhicule)	1,1 ± 0,3 (150)	22 ± 6 (160)	24 ± 5 (160)
 Exemple 2	1,9* ± 0,5 (8)	36* ± 9 (6)	36* ± 10 (8)
 Exemple 4	1,8* ± 0,2 (4)	45* ± 11 (4)	34 ± 9 (4)
 Exemple 6	1,7* ± 0,2 (4)	45* ± 5 (4)	54* ± 10 (4)
 Exemple 7	1,7* ± 0,3 (4)	42* ± 8 (4)	42* ± 4 (4)

\* Statistiquement différent du placebo à  $p \leq 0,05$  (test de Dunnett) (moyenne ± écart-type)

Les chiffres entre parenthèses correspondent au nombre d'animaux étudiés

TABLEAU I (suite)  
EMG gastro-colique chez le lapin à 700 µg/kg i.v.

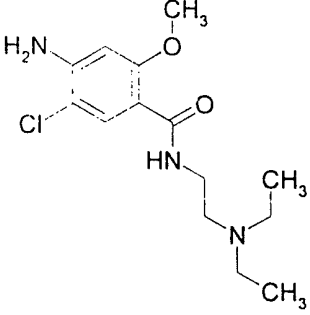
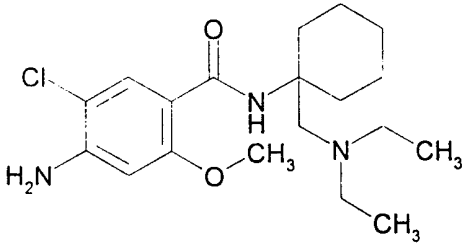
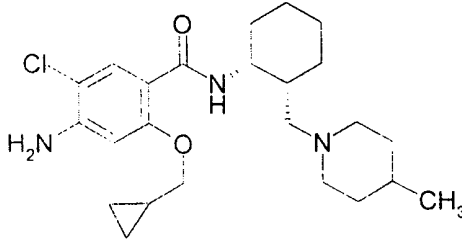
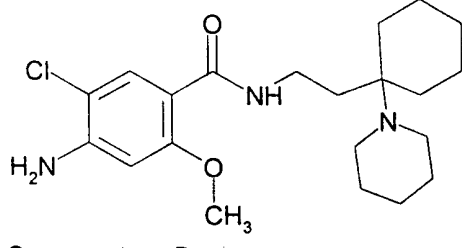
STRUCTURE	ANTRE (salves/min)	COLON PROXIMAL VIC + 5 (% salves/ondes lentes)	COLON PROXIMAL VIC + 8 (% salves/ondes lentes)
 <p>CIH</p> <p>Exemple 8</p>	$1,6^* \pm 0,4$ (6)	$44^* \pm 10$	$41^* \pm 19$ (4)
 <p>Exemple 9</p>	$2^* \pm 0,3$ (4)	$61^* \pm 10$ (4)	$41^* \pm 19$ (4)
 <p>Exemple 10</p>	$1,6^* \pm 0,2$ (6)	$36^* \pm 13$ (6)	$40^* \pm 6$ (6)

\* Statistiquement différent du placebo à  $p \leq 0,05$  (test de Dunnett) (moyenne  $\pm$  écart-type)

Les chiffres entre parenthèses correspondent au nombre d'animaux étudiés

TABLEAU I (suite)

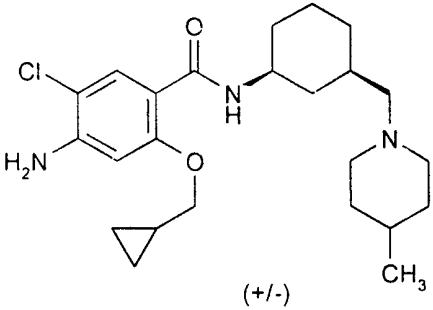
EMG gastro-colique chez le lapin à 700 µg/kg i.v.

STRUCTURE	ANTRE	COLON PROXIMAL	COLON PROXIMAL
	(salves/min)	VIC + 5 (% salves/ondes lentes)	VIC + 8 (% salves/ondes lentes)
 <p>Métoclopramide (A)</p>	2,5* ± 0,3 (6)	25 ± 9 (6)	31 ± 5 (6)
 <p>Comparateur B</p>	1,5 ± 0,6 (2)	16 ± 5 (2)	20 ± 2 (2)
 <p>Comparateur C</p>	1,9* ± 0,3 (5)	50* ± 19 (6)	46* ± 16 (6)
 <p>Comparateur D</p>	1,1 ± 0,3 (7)	14 ± 3 (7)	20 ± 5 (7)

\* Statistiquement différent du placebo à  $p \leq 0,05$  (test de Dunnett) (moyenne ± écart-type)

Les chiffres entre parenthèses correspondent au nombre d'animaux étudiés

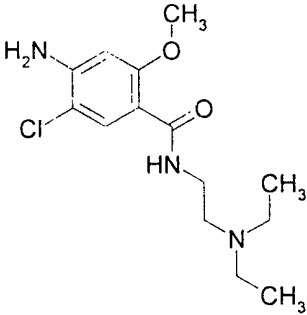
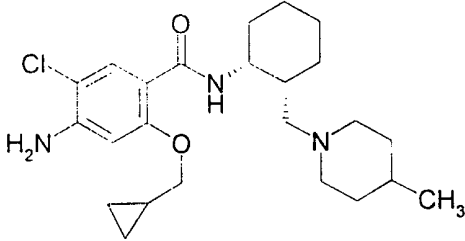
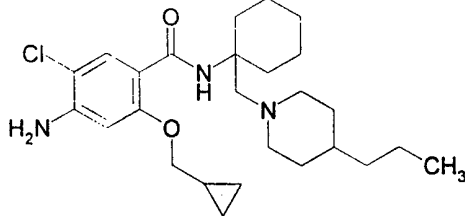
TABLEAU I (suite)  
EMG gastro-colique chez le lapin à 700 µg/kg i.v.

STRUCTURE	ANTRE (salves/min)	COLON PROXIMAL VIC + 5 (% salves/ondes lentes)	COLON PROXIMAL VIC + 8 (% salves/ondes lentes)
 <p>Composé E (+/-)</p>	$1,0 \pm 0,3$ (5)	$19 \pm 4$ (5)	$21 \pm 4$ (5)

\* Statistiquement différent du placebo à  $p \leq 0,05$  (test de Dunnett) (moyenne  $\pm$  écart-type)

Les chiffres entre parenthèses correspondent au nombre d'animaux étudiés

Tableau II  
Motricité colique chez le chien à jeun

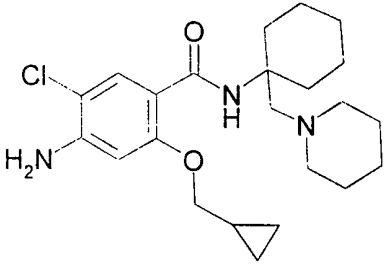
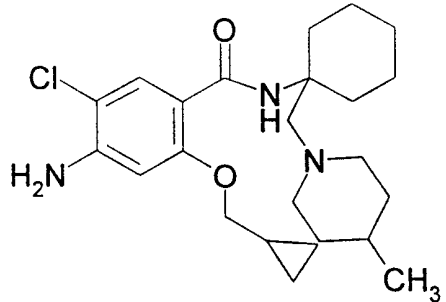
STRUCTURE	DOSE i.v. (mg/kg)	FREQUENCE DES CONTRACTIONS (NOMBRE DE CONTRACTIONS PAR HEURE ± ECART- TYPE)	DUREE DES EFFETS EN MINUTE
PLACEBO (véhicule)	-	1,7 ± 0,6 (4)	-
 Métoclopramide (A)	1	2,6 ± 0,6 (3)	-
 Comparateur C	0,1	2,5 ± 0,7 (4)	-
	0,3	3,5* ± 0,7 (4)	60 ± 7
	1	3,5* ± 0,7 (4)	60 ± 7
 Exemple 2	1	104*# ± 12 (7)	> 120#

\* Statistiquement différent du placebo à  $p \leq 0,05$  (test de Dunnett)

# Statistiquement différent du comparateur C à  $p < 0,05$  (test de Dunnett)

Les chiffres entre parenthèses correspondent au nombre d'animaux étudiés

Tableau II (suite)  
Motricité colique chez le chien à jeun

STRUCTURE	DOSE i.v. (mg/kg)	FREQUENCE DES CONTRACTIONS (NOMBRE DE CONTRACTIONS PAR HEURE ± ECART- TYPE)	DUREE DES EFFETS EN MINUTE
 Exemple 4	0,3	3,5* ± 0,7 (2)	85# ± 12
	1	3,5* (1)	> 120#
 Exemple 6	0,1	4* (1)	85#
	0,3	5*# ± 0,6 (2)	80# ± 15
 Exemple 9	1	75*# ± 11 (2)	> 120#

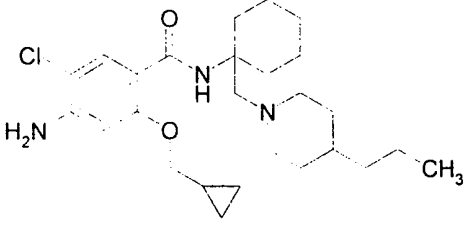
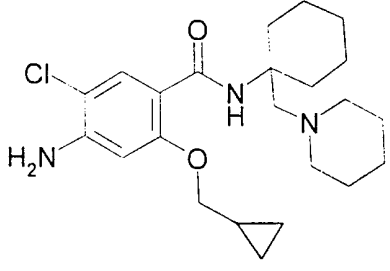
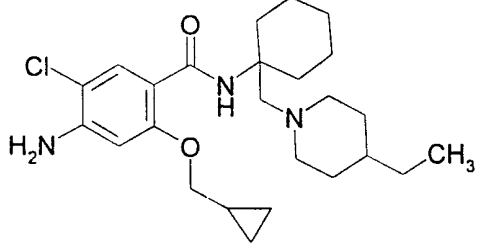
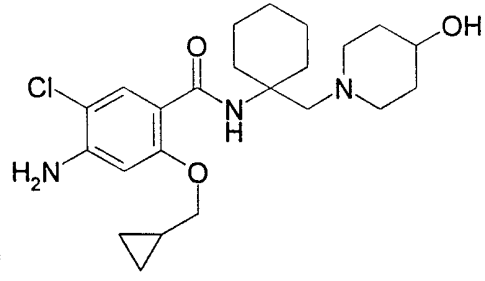
\* Statistiquement différent du placebo à  $p \leq 0,05$  (test de Dunnett)

# Statistiquement différent du comparateur C à  $p < 0,05$  (test de Dunnett)

Les chiffres entre parenthèses correspondent au nombre d'animaux étudiés

TABLEAU III

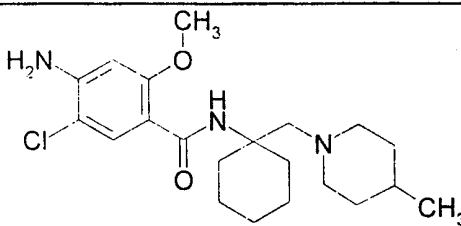
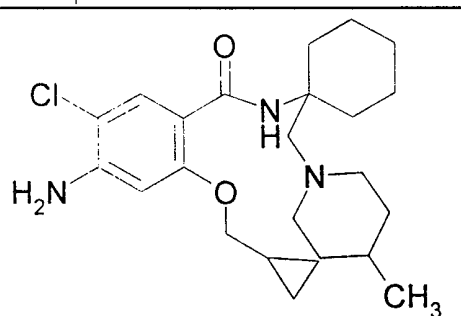
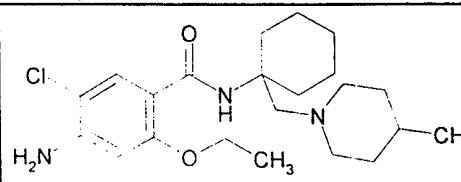
Analgésie viscérale chez le rat à 1 ; 10 ; 100 et 1000 µg/kg p.o.  
(nombre moyen de crampes abdominales ± écart-type)

STRUCTURE	PLACEBO (véhicule)	1 µg/kg	10 µg/kg	100 µg/kg	1000 µg/kg
 <p>Exemple 2</p>	22 ± 4	20 ± 3	21 ± 4	9* ± 2	8* ± 2
 <p>Exemple 4</p>	22 ± 2	16 ± 1	12* ± 2	16 ± 1	18 ± 1
 <p>Exemple 6</p>	22 ± 2	27 ± 1	11* ± 3	5* ± 2	21 ± 1
 <p>Exemple 7</p>	22 ± 2	8* ± 1	4* ± 2	14* ± 3	9* ± 2

\* Statistiquement différent du placebo à  $p \leq 0,05$  (test de Dunnett)

TABLEAU III (suite)

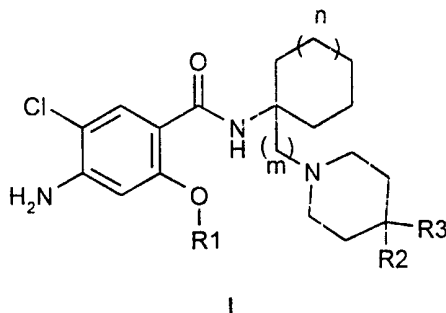
Analgésie viscérale chez le rat à 1 : 10, 100 et 1000 µg/kg p.o.  
(nombre moyen de crampes abdominales ± écart-type)

STRUCTURE	PLACEBO (véhicule)	1 µg/kg	10 µg/kg	100 µg/kg	1000 µg/kg
 <p>CIH</p> <p>Exemple 8</p>	22 ± 4	8* ± 6	15* ± 8	9* ± 5	10* ± 8
 <p>Exemple 9</p>	22 ± 2	22 ± 2	18 ± 4	16 ± 5	18 ± 5
 <p>Exemple 10</p>	19 ± 4	15* ± 7	16 ± 9	14* ± 6	14* ± 5

\* Statistiquement différent du placebo à  $p \leq 0,05$  (test de Dunnett)

## REVENDEICATIONS

1. composés de formule générale I :

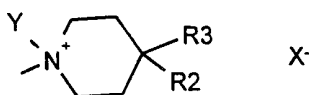


dans laquelle :

- R<sub>1</sub> est un groupe alkyle linéaire, ou ramifié ou cyclisé en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> ou un groupe cycloalkyle en C<sub>3</sub> à C<sub>6</sub>, ledit groupe alkyle pouvant, le cas échéant, former un cycle de 4 à 5 atomes de carbone dans le cycle, en association avec le carbone en position 3 du cycle aromatique, et avec celui portant l'atome d'oxygène,
- R<sub>2</sub> est H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié, OH ou un groupe hydroxyalkyle, dans lequel le groupe alkyle est en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> linéaire ou ramifié,
- R<sub>3</sub> est H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié, OH ou un groupe hydroxyalkyle dans lequel le groupe alkyle est en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> linéaire ou ramifié, sous réserve que R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ne peuvent pas représenter simultanément OH,
- m = 1 ou 2 ; n = 1, 2 ou 3.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'atome d'azote de la pipéridine est sous forme N-oxyde ou salifié avec un acide pharmaceutiquement acceptable tel que l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique, phosphorique, formique, acétique, propionique, glycolique, oxalique, fumarique, lactique, succinique, tartrique, malique, pamoïque.

3. Composés selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisés en ce que la pipéridine est sous forme de sel d'ammonium quaternaire selon la formule suivante :



où Y est un groupe alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub> ou benzyle, et X<sup>-</sup> est Br<sup>-</sup> ou I<sup>-</sup>.

4. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub> ou méthylcyclopropyle, n = 1, m = 1, R<sub>2</sub> = OH ou alkyle et R<sub>3</sub> = H.

5. Composés selon l'une des revendications 1 à 4, de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, n = 1, m = 1, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> et R<sub>3</sub> = H ou R<sub>1</sub> = méthylcyclopropyle, n = 1, m = 1, R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> et R<sub>3</sub> = H.

6. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un ou plusieurs composés selon l'une des revendications 1 à 5, en association avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle est administrable par voie orale, parentérale ou rectale.
8. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 6 ou la revendication 7, caractérisées en ce que la posologie en principe actif est d'environ 0,1 µg/kg/jour à 20 mg/kg/jour par voie orale et rectale et d'environ 0,1 µg/kg/jour à 2 mg/kg/jour par voie parentérale.
9. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous une forme administrable par voie orale, en dose unitaire de 10 µg à 200 mg de principe actif par prise, et de préférence de 0,1 mg à 200 mg de principe actif par prise, à raison de 1 à 4 prises par jour.
10. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous une forme administrable par voie parentérale, en dose unitaire de 10 µg à 100 mg de principe actif par injection, à raison de 1 à 2 injections par jour.
11. Utilisation d'un ou plusieurs composés selon l'une des revendications 1 à 5, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des dysfonctionnements du tube digestif haut et bas tels que :
- s'agissant des dysfonctionnements du tube digestif haut :
    - . l'émésis,
    - . l'achalasia oesophagienne,
    - . la gastroparésie,
    - . le reflux gastro-oesophagien,
    - . les dyspepsies,
    - . la pseudo obstruction intestinale chronique,
  - s'agissant des dysfonctionnements du tube digestif bas :
    - . l'atonie colique
    - . le ralentissement du transit colique
    - . la constipation transitoire et la constipation chronique idiopathique,
    - . la pseudo-obstruction colique chronique
    - . le syndrome du côlon ou de l'intestin irritable.
12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que lesdits composés sont utilisés en tant que stimulants de la motricité intestinale haute et basse et analgésique viscéraux.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01641

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 C07D295/12 A61K31/44 C07D211/44 C07D211/94		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 264 530 A (ANTONIO GALLARDO S.A) 17 October 1975 see claims ---	1-12
A	WO 96 05166 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD ;SUZUKI TAKESHI (JP); IMANISHI NAOKI (JP)) 22 February 1996 cited in the application see page 104; example 18 ---	1-12
A	EP 0 507 672 A (LABORATOIRES JACQUES LOGEAIS) 7 October 1992 cited in the application see the whole document ---	1-12
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <span style="margin-left: 200px;"><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</span>		
° Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search  <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">19 November 1998</p>	Date of mailing of the international search report  <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">01/12/1998</p>	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Pauwels, G</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01641

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 735 693 A (LABORATOIRES JAUQUES LOGEAIS) 27 December 1996 cited in the application see the whole document -----	1-12
A	ABOUL-ENEIN, M. N. ET AL: "Synthesis and antiemetic profile of certain N-1-(diethylamino)methylcyclohexylamides" SCI. PHARM. (1990), 58(3), 273-80 CODEN: SCPHA4;ISSN: 0036-8709, XP002084477 cited in the application see page 275; example 2G -----	1-12

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01641

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2264530 A	17-10-1975	GB 1507462 A	12-04-1978
		AR 216043 A	30-11-1979
		BE 826994 A	16-07-1975
		CH 602641 A	31-07-1978
		DE 2513136 A	02-10-1975
		DK 117675 A, B,	22-09-1975
		FI 750825 A, B,	22-09-1975
		JP 1176923 C	14-11-1983
		JP 50129573 A	13-10-1975
		JP 58004019 B	24-01-1983
		KE 2900 A	01-12-1978
		NL 7503417 A, B	23-09-1975
		SE 427750 B	02-05-1983
		SE 7503196 A	22-09-1975
		US 4138492 A	06-02-1979
WO 9605166 A	22-02-1996	AU 3192295 A	07-03-1996
EP 507672 A	07-10-1992	FR 2674849 A	09-10-1992
		AT 154021 T	15-06-1997
		DE 69220133 D	10-07-1997
		DE 69220133 T	18-09-1997
		DK 507672 T	15-12-1997
		ES 2104865 T	16-10-1997
		GR 3024575 T	31-12-1997
		JP 2574591 B	22-01-1997
		JP 5097805 A	20-04-1993
		US 5273983 A	28-12-1993
FR 2735693 A	27-12-1996	AU 696447 B	10-09-1998
		AU 6460696 A	22-01-1997
		CA 2221863 A	09-01-1997
		EP 0833634 A	08-04-1998
		WO 9700680 A	09-01-1997
		NO 976024 A	23-02-1998
		US 5804589 A	08-09-1998

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den Internationale No

PCT/FR 98/01641

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D295/12 A61K31/44 C07D211/44 C07D211/94

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 264 530 A (ANTONIO GALLARDO S.A) 17 octobre 1975 voir revendications ---	1-12
A	WO 96 05166 A (YAMANOUCI PHARMA CO LTD ;SUZUKI TAKESHI (JP); IMANISHI NAOKI (JP)) 22 février 1996 cité dans la demande voir page 104; exemple 18 ---	1-12
A	EP 0 507 672 A (LABORATOIRES JACQUES LOGEAIS) 7 octobre 1992 cité dans la demande voir le document en entier --- -/--	1-12



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 novembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

01/12/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Pauwels, G

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den : Internationale No

PCT/FR 98/01641

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 735 693 A (LABORATOIRES JAQUES LOGEAIS) 27 décembre 1996 cité dans la demande voir le document en entier -----	1-12
A	ABOUL-ENEIN, M. N. ET AL: "Synthesis and antiemetic profile of certain N-1-(diethylamino)methylcyclohexylamides" SCI. PHARM. (1990), 58(3), 273-80 CODEN: SCPHA4; ISSN: 0036-8709, XP002084477 cité dans la demande voir page 275; exemple 2G -----	1-12

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs à ... membres de familles de brevets

Den > Internationale No

PCT/FR 98/01641

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2264530 A	17-10-1975	GB 1507462 A	12-04-1978
		AR 216043 A	30-11-1979
		BE 826994 A	16-07-1975
		CH 602641 A	31-07-1978
		DE 2513136 A	02-10-1975
		DK 117675 A,B,	22-09-1975
		FI 750825 A,B,	22-09-1975
		JP 1176923 C	14-11-1983
		JP 50129573 A	13-10-1975
		JP 58004019 B	24-01-1983
		KE 2900 A	01-12-1978
		NL 7503417 A,B	23-09-1975
		SE 427750 B	02-05-1983
		SE 7503196 A	22-09-1975
		US 4138492 A	06-02-1979
-----			
WO 9605166 A	22-02-1996	AU 3192295 A	07-03-1996
-----			
EP 507672 A	07-10-1992	FR 2674849 A	09-10-1992
		AT 154021 T	15-06-1997
		DE 69220133 D	10-07-1997
		DE 69220133 T	18-09-1997
		DK 507672 T	15-12-1997
		ES 2104865 T	16-10-1997
		GR 3024575 T	31-12-1997
		JP 2574591 B	22-01-1997
		JP 5097805 A	20-04-1993
		US 5273983 A	28-12-1993
-----			
FR 2735693 A	27-12-1996	AU 696447 B	10-09-1998
		AU 6460696 A	22-01-1997
		CA 2221863 A	09-01-1997
		EP 0833634 A	08-04-1998
		WO 9700680 A	09-01-1997
		NO 976024 A	23-02-1998
		US 5804589 A	08-09-1998
		-----	