



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

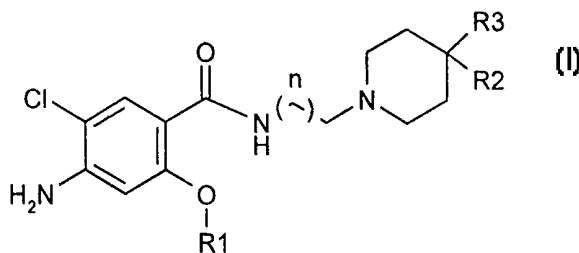
<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 211/46, A61K 31/445, C07D 211/22</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 99/05106</p> <p>(43) Date de publication internationale: 4 février 1999 (04.02.99)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01640</p> <p>(22) Date de dépôt international: 24 juillet 1998 (24.07.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/19477 25 juillet 1997 (25.07.97) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORATOIRES JACQUES LOGEAS [FR/FR]; 71, avenue du Général de Gaulle, F-92137 Issy-les-Moulineaux Cedex (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(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 Forêt (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-2840 Saint Lubin de la Haye (FR).</p> <p>(74) Mandataires: DEMACHY, Charles etc.; Grosset-Fournier & 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>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises.</p>	

(54) Title: NOVEL BENZAMIDE DERIVATIVES STIMULATING HIGH AND LOW GASTROINTESTINAL MOTRICITY

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES BENZAMIDES STIMULANTS DE LA MOTRICITE GASTROINTESTINALE HAUTE ET BASSE

(57) Abstract

The invention concerns compounds of general formula (I) in which: $n = 1$ or 2 , R_1 is an alkyl or cycloalkyl group; R_2 and R_3 represent H, OH or a cycloalkyl group. The invention also concerns pharmaceutical compositions containing said compounds, and their use for treating dysfunction of the high and low digestive tube.



(57) Abrégé

L'invention concerne des composés de formule générale (I), dans laquelle $n = 1$ ou 2 , R_1 est un groupe alkyle ou cycloalkyle, R_2 et R_3 représentent H, OH, ou un groupe cycloalkyle. L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant ces composés, et leur utilisation dans le cadre du traitement des dysfonctionnements du tube digestif haut et bas.

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.

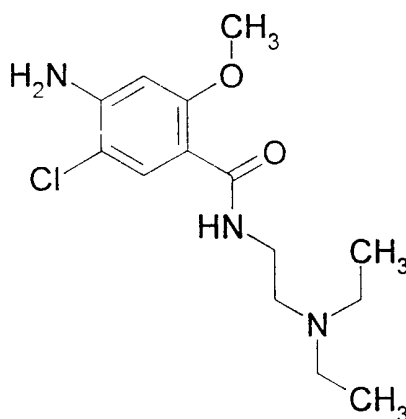
AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
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	Brsil	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						

NOUVEAUX DERIVES 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 de préparation.

Les composés selon la présente invention sont également analgésiques.

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



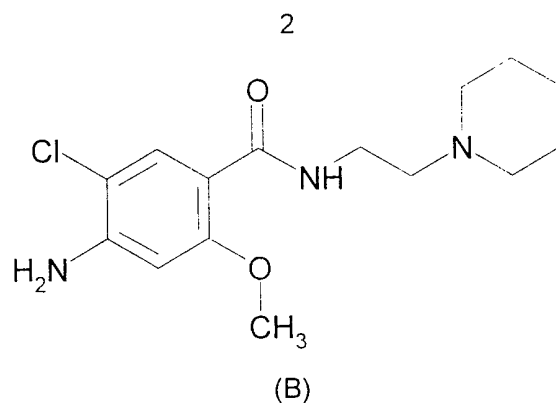
(A)

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).

Il n'existe pas à l'heure actuelle de produits "colokinétiques" efficaces.

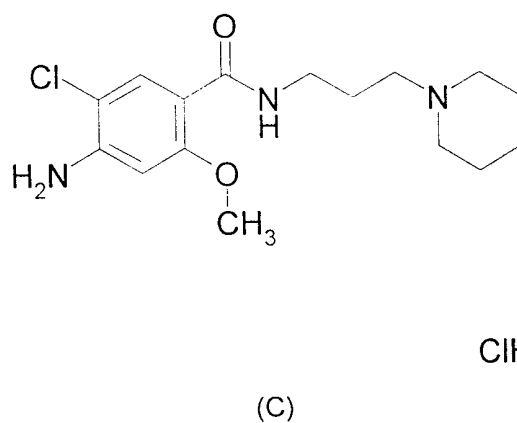
Les applications thérapeutiques de ces composés sont donc un effet anti-émétique, un traitement du reflux gastro-oesophagien, un traitement de la dyspepsie, mais ils n'ont pas l'efficacité nécessaire pour pouvoir être utilisés dans le cadre du traitement de pathologies de la sphère digestive basse, notamment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

Ainsi, BE 620543 décrit des benzamides et notamment le composé de formule (B) :

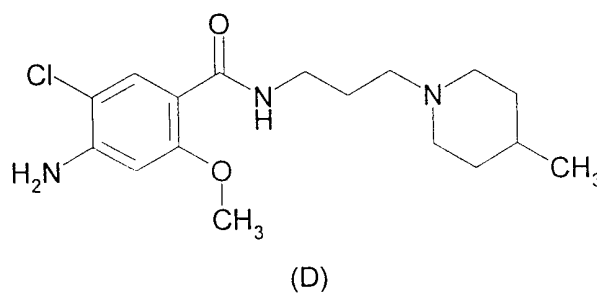


comme anti-émétique. Le résidu pipéridine n'est à aucun moment substitué.

WO 93/03725 décrit des composés proches de BE 620 543 et notamment les composés de formules (C) et (D) :

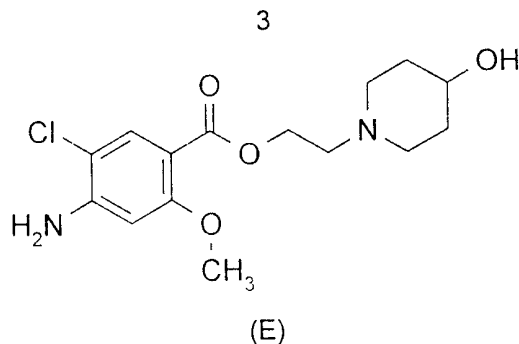


CIH



comme anti-émétiques et pour le traitement des désordres de la motricité intestinale haute. Lorsque la pipéridine est substituée, elle ne l'est que par un alkyle en C₁ à C₆.

Plus récemment, WO 95/25100 décrit des esters et notamment un composé 4-hydroxypipéridine de formule (E) :

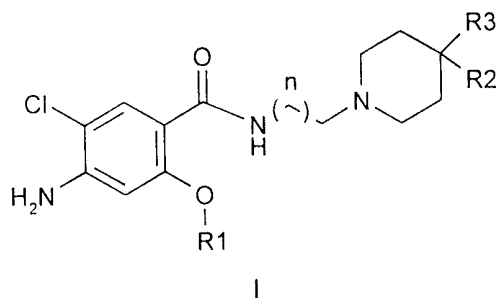


comme prokinétique gastrique, dans le traitement de la dyspepsie ou la gastroparésie.

Les pipéridinoalkyles amides substituées ou non par un alkyle et les 4-hydroxypipéridinoalkyle esters ne possèdent donc une activité que sur la partie intestinale haute.

Les Inventeurs de la présente demande ont trouvé, de façon inattendue, que les pipéridinoalkyles amides substitués par un hydroxy ou un hydroxyalkyle en position 4 du cycle pipéridine, sont de puissants stimulants de la motricité intestinale haute et basse. Ces composés possèdent également une activité analgésique viscérale.

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



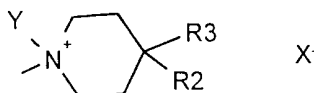
dans laquelle :

- $n = 1$ ou 2 ,
 - R_1 est un groupe alkyle linéaire, ramifié ou cyclisé en C_1 à C_6 ou cycloalkyle en C_3 à C_6 , 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 noyau aromatique, et avec celui en position 2 portant l'atome d'oxygène,
 - R_2 est un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 , OH ou un groupe hydroxyalkyle dans lequel le groupe alkyle est en C_1 à C_4 linéaire ou ramifié,
 - R_3 est un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 , OH ou un groupe hydroxyalkyle dans lequel le groupe alkyle est en C_1 à C_4 linéaire ou ramifié,
- sous réserve que l'un de R_2 ou de R_3 représente OH ou un groupe hydroxyalkyle dans lequel le groupe alkyle est en C_1 à C_4 linéaire ou ramifié, à savoir donc que R_2 et R_3 ne peuvent pas représenter simultanément un atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 , OH ou un groupe hydroxyalkyle susmentionné, et donc que lorsque l'un de R_2 ou de R_3 représente un

atome d'hydrogène, ou un groupe alkyle en C₁ à C₄, alors l'autre de R₂ ou de R₃ représente OH ou un groupe hydroxyalkyle susmentionné.

L'atome d'azote de la pipéridine peut également être sous forme N-oxyde (N⁺-O⁻) 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 C₁ à C₆ ou un groupe benzyle, X⁻ est Br⁻ ou I⁻, et R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus.

Les composés préférés selon l'invention sont ceux de formule I dans laquelle R₁ = CH₃ ou éthyle, n = 1 ou 2, R₂ = OH ou CH₂OH et R₃ = H, et préférentiellement encore ceux de formule I dans laquelle R₁ = CH₃, n = 1 ou 2, R₂ = OH et R₃ = H.

Un composé particulièrement préféré est celui décrit dans l'exemple 1 ci-après, et pour lequel R₁ = CH₃, n = 2, R₂ = OH et R₃ = H.

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. Avantageusement, 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.

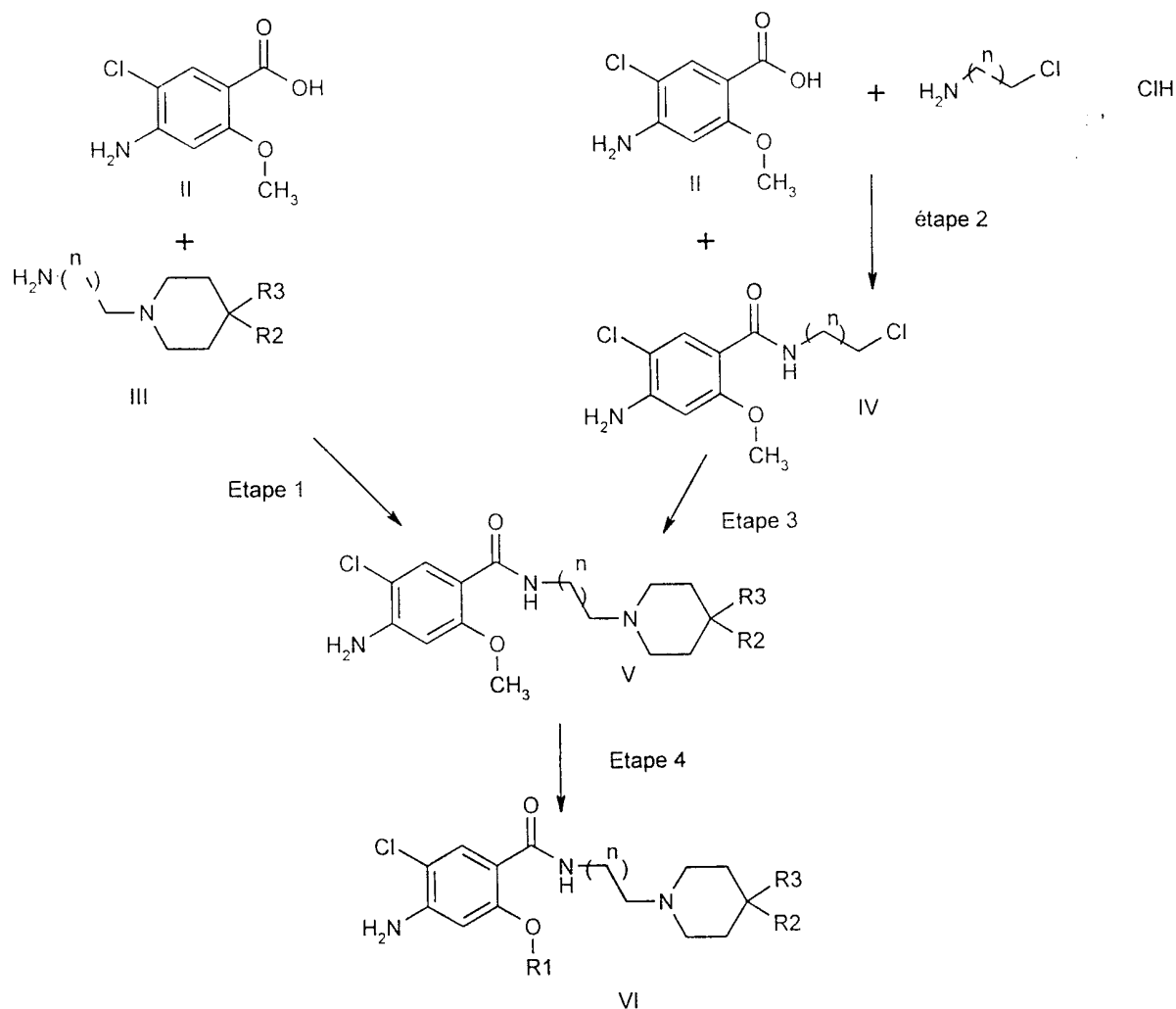
Des compositions pharmaceutiques préférées selon l'invention se présentent sous une forme administrable par voie orale, en dose unitaire de 10 µg à 200 mg de principe actif par prise, et de préférence de 0,1 mg à 200 mg de principe actif par prise, à raison de 1 à 4 prises par jour.

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 ₂ O	Anhydride acétique
AcOEt	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
AIBN	2,2-azobisisobutyronitrile
Ar	Aryle
Boc	tert-butoxycarbonyle
CDI	Carbonyldiimidazole
DCM	Dichlorométhane
DIBAL-H	Diisobutylaluminium hydride
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Et ₃ 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 :



SCHEMA 1

dans lequel R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment.

L'étape 1 consiste à condenser la diamine III avec l'acide II par une des méthodes de couplage connues dans la littérature, de préférence avec du CDI dans un solvant tel que le THF à température ambiante durant 30 minutes à 24 h pour conduire au composé V, à savoir à un composé de formule I susmentionnée dans laquelle $R_1 = \text{CH}_3$, et R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus.

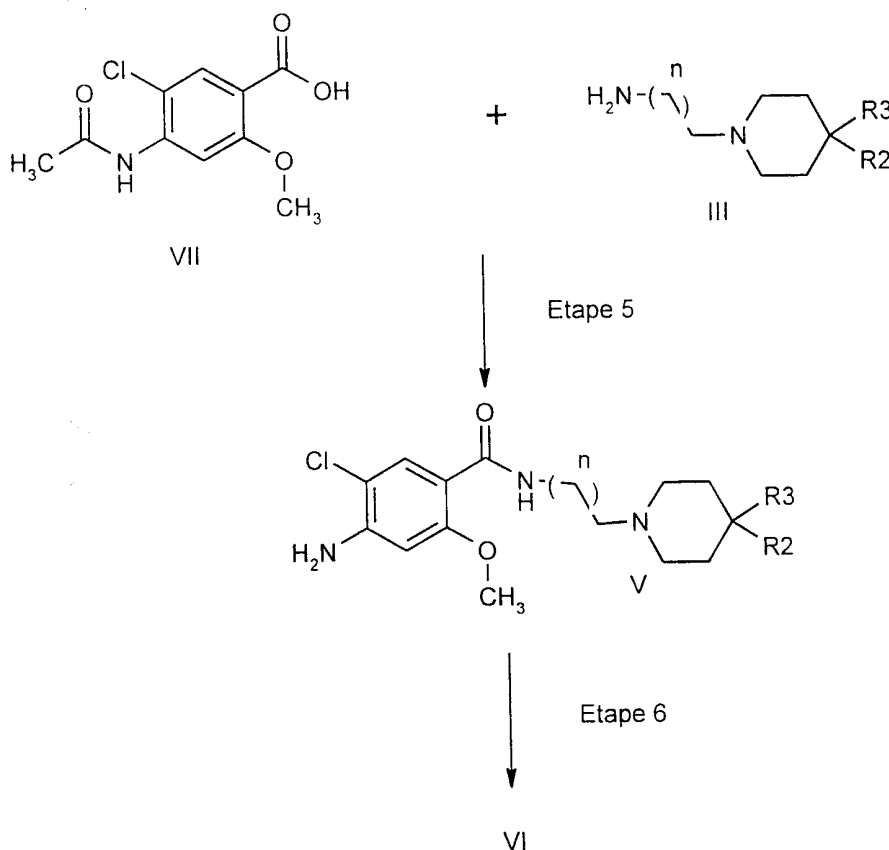
Le composé V peut également être obtenu par l'étape 2 qui consiste à condenser de la même manière que dans l'étape 1, le chlorhydrate de la chloroalkyle amine en présence d'une base telle que la triéthylamine.

L'étape 3 consiste à faire réagir la pipéridine désirée sur le composé IV dans le toluène à une température comprise entre 60 et 110°C durant 1 h à 48 h.

L'étape 4 consiste à déméthiler le composé V avec de l'éthane thiolate de sodium ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SNa}$, 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_1X , (X étant un groupe partant tel que par exemple un halogène, un mésyiate ou un triflate, et R_1 est tel que défini ci-dessus à l'exception de CH_3), à 60°C durant 15 minutes à 24 h pour obtenir le composé VI, 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 et n sont tels que définis ci-dessus.

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



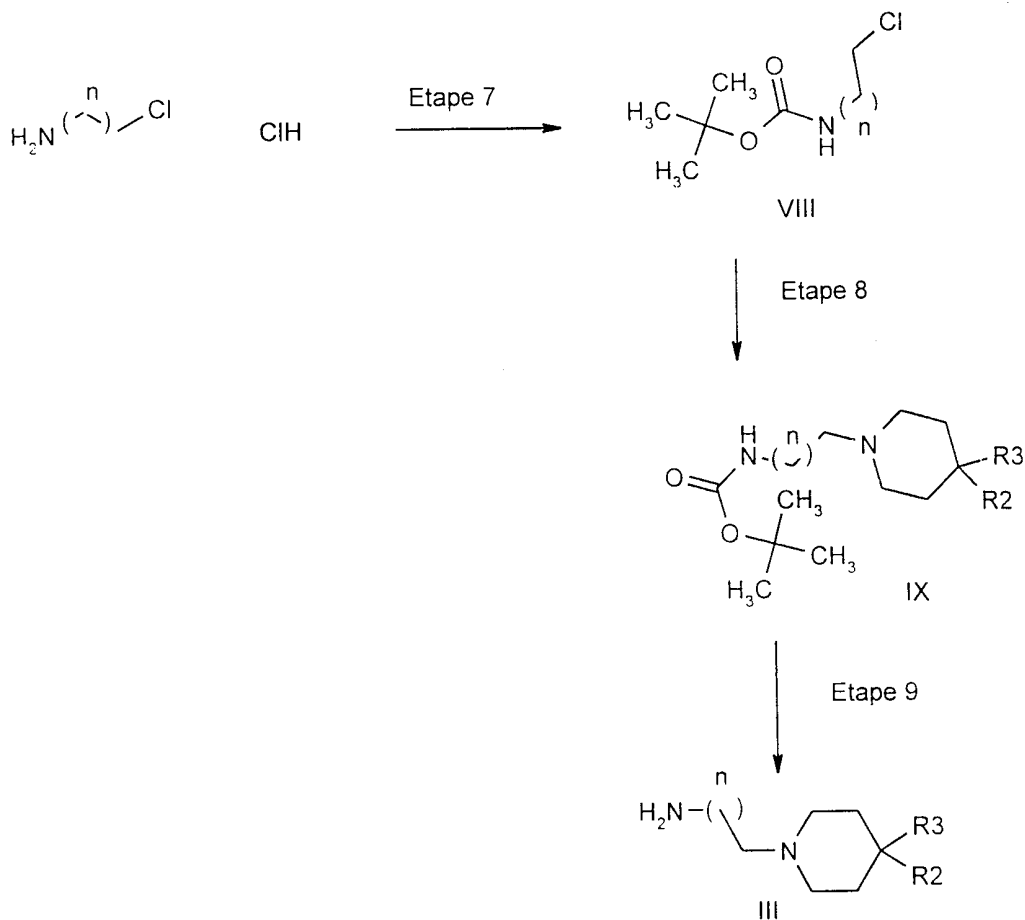
SCHEMA 2

dans lequel R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment.

L'étape 5, conduisant au composé de formule V susmentionnée, consiste à condenser la diamine III sur l'acide VII 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.

L'étape 6, conduisant au composé de formule VI susmentionnée, est identique à l'étape 4 du schéma 1.

Les diamines III peuvent être obtenues selon le schéma 3 :



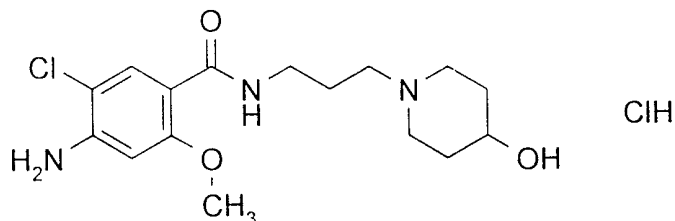
SCHEMA 3

dans lequel R_1 , R_2 , R_3 et n sont tels que définis précédemment.

L'étape 7 consiste à protéger l'amine de la chloroalkylamine avec par exemple la di-tert-butyl dicarbonate dans un mélange soude-dioxane, à température ambiante durant 1 h à 20 h, ce qui conduit au composé de formule VIII.

L'étape 8 est identique à l'étape 3 du schéma 1, et est effectuée à partir du composé VIII susmentionné, ce qui conduit au composé de formule IX.

L'étape 9 consiste à déprotéger le groupe protecteur de l'amine du composé IX en milieu acide avec par exemple l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 1 à 5 h, ce qui conduit aux diamines III.

Partie expérimentale**Exemple 1 : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy N-[3-(4-hydroxypipéridin-1-yl) propyl] benzamide****Etape A : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy N-(3-chloropropyl) benzamide**

Dans un ballon et sous atmosphère d'azote sont introduits 3 g (15 mmol) d'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxy benzoïque ; 2,41 g (15 mmol) de N-carbonyl diimidazole et 60 ml de THF. Après une heure d'agitation à température ambiante, une suspension de 1,93 g (15 mmol) de chlorhydrate de 3-chloro propylamine dans 60 ml de THF contenant 2,07 ml (15 mmol) de triéthylamine, est ajoutée goutte à goutte. Le solvant est évaporé 5 h après et le résidu repris par l'AcOEt et lavé successivement avec de l'eau et l'HCl 1N. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Le produit brut est filtré et lavé avec un mélange éther diéthylique/ acétone / AcOEt 80/10/10 v/v/v . 3,05 g. Rdt : 84 %

IR (CHCl₃) : 3409,5 (ν NH₂) ; 1640 (ν CO amide secondaire)

¹H RMN (CDCl₃) δppm : 9,09 (s, 1H, Ar-H) ; 7,81 (s large, 1H, NH) ; 6,39 (s, 1H, Ar-H) ; 4,42 (s large, 2H, NH₂) ; 3,95 (s, 3H, OCH₃) ; 3,64 (m, 4H) ; 2,12 (m, 2H)

Etape B : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy N-[3-(4-hydroxypipéridin-1-yl) propyl] benzamide

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique sont introduits 4 g (14,4 mmol) du A ; 2,92 g (28,9 mmol) de 4-hydroxypipéridine et 80 ml de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé 48 h à 80°C puis le solvant est évaporé et le résidu dissous dans l'HCl dilué est extrait 3 fois à l'AcOEt.

La phase aqueuse est alcalinisée jusqu'à pH = 12, saturée en K₂CO₃ et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Le résidu cristallise dans un mélange CH₂Cl₂/MeOH. 3,03 g. Rdt : 61 %.

PF Köfler : 156°C

IR (KBr) : 3326,9 (νOH , NH₂, NH) ; 1635,9 (ν Ar-CO)

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm : 7,75 (t, 1H, NH) ; 7,65 (s, 1H) ; 6,45 (s, 1H) ; 5,90 (s large, 2H, NH_2) ; 4,55 (d, 1H) ; 3,80 (s, 3H, OCH_3) ; 3,40 (m, 1H) ; 3,25 (q, 2H) ; 2,65 (massif, 2H) ; 2,25 (t, 2H) ; 1,95 (t large, 2H) ; 1,8 - 1,5 (massif, 4H) ; 1,45 - 1,2 (massif, 2H).

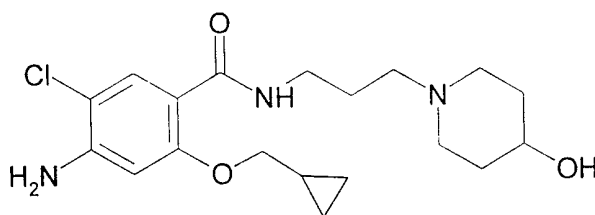
La base obtenue est transformée en chlorhydrate en ajoutant 1,5 éq d'éther chlorhydrique (2,79 mol/l). Après évaporation de l'éther diéthylique on ajoute un mélange acétone/MeOH (90/10) puis on filtre le chlorhydrate obtenu. 0,19 g obtenus.

PF capillaire : décomposition à 278°C.

IR (KBr) : 1627,4 (ν CO amide secondaire)

^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ ppm : 9,85 (s large, 1H, N^+H pipéridinique) ; 8,1 (t, 1H, NH) ; 7,65 (s, 1H, Ar-H) ; 6,45 (s, 1H, Ar-H) ; 5,95 (s large, 2H, NH_2) ; 5,1 (s, 0,5H, OH, conformère 1) ; 5 (s, 0,5H, OH, conformère 2) ; 3,95 (m, 0,5H, conformère 1) ; 3,85 (s, 3H, OCH_3) ; 3,6 (m, 0,5H, conformère 2) ; 3,5-2,75 (massif, 8H) ; 2,05-1,55 (massif, 6H).

Exemple 2 : 4-amino-5-chloro-2-cyclopropylméthoxy N-[3-(4-hydroxypipéridin-1-yl) propyl] benzamide



PF capillaire : 136°C

Dans un ballon muni d'une arrivée d'azote, contenant 0,4 g (10 mmol) de NaH 60 % dans l'huile et 11 ml de DMF sont ajoutés à 0°C 0,77 ml (10,4 mmol) d'éthanethiol. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, une solution de 2,29 g (6,7 mmol) de l'exemple 1 sous forme de base 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 1,03 ml (10,7 mmol) de bromure de méthylcyclopropyle. Après 21 h à 60°C, le DMF est évaporé sous vide (pompe à palettes). Le résidu est repris avec du dichlorométhane et lavé avec une solution de NaOH 1N.

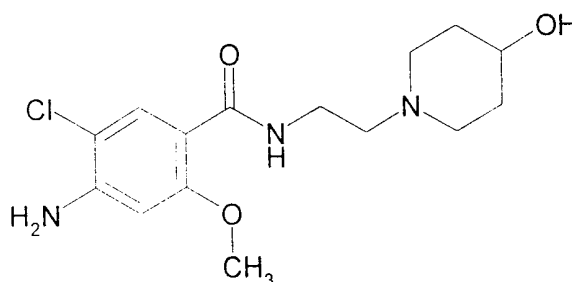
Il se forme un précipité qui est filtré et traité par un excès d'éther chlorhydrique. Après évaporation, le sel est cristallisé en ajoutant un mélange Acétone/ H_2O (99:1).

Après filtration, le précipité est repris dans de la soude 1N et extrait deux fois par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. Après évaporation des phases organiques, le résidu est dissous dans MeOH et cristallisé en ajoutant de l'éther éthylique puis lavé par H_2O et séché. On obtient 0,9 g d'un solide. Rdt : 35 %.

IR (CHCl₃) : 3402,9 (ν NH) ; 1638,5 (νCONH)

¹H RMN (CDCl₃) δppm : 8,1 (s, 1H) ; 8,08 (t large, 1H, NH) ; 6,25 (s, 1H) ; 4,35 (s large, 2H, NH₂) 3,90 (d, 2H) ; 3,70 (m, 1H) ; 3,50 (dd, 2H) ; 2,80 (dt, 2H) ; 2,45 (t, 2H) ; 2,15 (td, 2H) ; 1,90 (massif, 2H) ; 1,8 (m, 2H) ; 1,60 (m, 3H) ; 1,40 - 1,20 (massif, 2H) ; 0,75 (dd, 2H) ; 0,45 (dd, 2H).

Exemple 3 : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy N-[2-(4-hydroxypipéridin-1-yl) éthyl] benzamide



Etape A : N-tertiobutoxycarbonyl 2-chloroéthylamine

Dans un ballon sont introduits 30 g (0,26 mol) de chlorhydrate de 2-chloro éthylamine dissous dans 200 ml de dioxane, 284 ml de NaOH 1N puis à 0°C 56,45 g (0,26 mol) de di-tert-butylidicarbonate.

Après 20 h d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé et le résidu dissous dans l'eau et extrait deux fois à l'éther diéthylique. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous vide. 44,39 g d'une huile sont obtenus. Rdt : 96 %.

IR (CDCl₃) : 3455,6 (ν NH amide) ; 1710, 2 (νCO carbamate)

¹H RMN (CDCl₃) δppm : 5 (s large, 1H, NH) ; 3,6 (t, 2H) ; 3,47 (q, 2H) ; 1,48 (s, 9H, -C-(CH₃)₃).

Etape B : N-tertiobutoxycarbonyl 2-(4-hydroxypipéridin-1-yl) éthylamine

Dans un ballon sont introduits 25 g (139 mmol) de N-tertiobutoxy carbonyl 2-chloroéthylamine, 14,08 g (139 mmole) de 4-hydroxypipéridine, 19,4 ml (89 mmol) de triéthylamine et 100 ml de toluène. Après 48 h d'agitation à 80°C, le solvant est évaporé et le résidu acidifié à pH = 1 et extrait à l'AcOEt. La phase aqueuse est alcalinisée à pH = 12 et extraite à l'AcOEt. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée sous vide. Une huile colorée est obtenue. 14,99 g. Rdt : 43 %.

IR (CHCl₃) : 3610 (ν NH) ; 1703,2 (νCO carbamate)

¹H RMN (CDCl₃) δppm : 5,04 (s large, 1H, NH) ; 3,73 (m, 1H) ; 3,24 (ddd, 2H) ; 2,79 (m, 2H) ; 2,45 (t, 2H) ; 2,2 (dd, 2H) ; 1,93 (dt, 2H) ; 1,6 (massif, 3H) ; 1,49 (s, 9H).

Etape C : 2-(4-hydroxypipéridin-1-yl) éthylamine

Dans un ballon contenant 14,08 g (57,6 mmol) de **B** dissous dans 75 ml de CH_2Cl_2 sont introduits à 0°C 25 ml d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité 19 h à température ambiante, puis le solvant est évaporé et le résidu est dilué dans l'eau et extrait à l'AcOEt. La phase aqueuse est alcalinisée, saturée en K_2CO_3 et extraite plusieurs fois au CHCl_3 . Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous vide. Le résidu est distillé à 110°C sous 0,5 mm Hg. Une huile est obtenue : 3,1 g. Rdt : 37 %.

IR (CHCl_3) : 3667,2 (ν NH)

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm : 3,68 (m, 2H) ; 2,8 (massif, 4H) ; 2,42 (t, 2H) ; 2,23 (dd, 2H) ; 1,92 (m, 2H) ; 1,64 (massif, 4H).

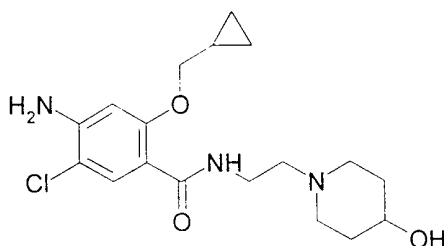
Etape D : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy N-[2-(4-hydroxypipéridin-1-yl) éthyl] benzamide

Dans un tricol contenant 4,17 g (21 mmol) d'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxy benzoïque sont introduits 60 ml de THF anhydre et 3,35 g (21 mmol) de carbonyldiimidazole. Après 1 heure d'agitation à température ambiante et sous azote, 2,98 g (21 mmol) d'amine **C** sont ajoutés dissous dans 20 ml de THF; Le mélange réactionnel est agité 18 heures puis le solvant est évaporé, le résidu dissous dans 200 ml de CH_2Cl_2 et extrait avec une solution de NaHCO_3 8 %. Le précipité jaunâtre formé est filtré, chauffé dans un mélange EtOH/ H_2O 80/20 v/v puis filtré de nouveau. 1,55 g sont obtenus; Rdt : 24 %.

PF capillaire : 205- 207,5°C (décomposition)

IR (KBr) : 3354,4 (ν NH amide) ; 1618,5 (ν CO amide secondaire)

^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ ppm : 8,12 (t, 1H, NH) ; 7,7 (s, 1H) ; 6,45 (s, 1H) ; 5,95 (s large, 2H, NH_2) ; 4,6 (d, 1H) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,45 (m, 1H) ; 3,35 (dd, 2H) ; 2,72 (dt, 2H) ; 2,4 (t, 2H) ; 2,05 (td, 2H) ; 1,75 (dt, 2H) ; 1,4 (massif, 2H).

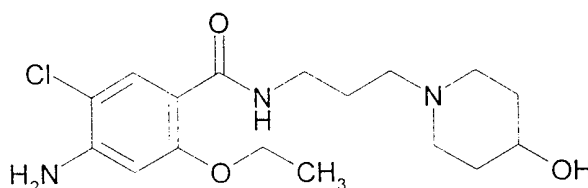
Exemple 4 : 4-amino-5-chloro-2-cyclopropylméthoxy N-[2-(4-hydroxypipéridin-1-yl) éthyl] benzamide

Selon exemple 2

IR (KBr) : 3335 (ν NH amidique) ; 1618 (ν CO amide secondaire)

^1H RMN (CDCl_3) δ ppm : 8,2 (t, 1H, NH) ; 8,12 (s, 1H) ; 6,25 (s, 1H) ; 4,35 (s large, 2H, NH_2) ; 3,92 (d, 2H) ; 2,22 (td, 2H) ; 1,95 (m, 2H) ; 1,85 - 1,3 (massif, 4H) ; 0,7 (dd, 2H) ; 0,42 (dd, 2H).

Exemple 5 : 4-amino-5-chloro-2-éthoxy N-[3-(4-hydroxypipéridin-1-yl) propyl] benzamide



Etape A : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy N-[3-(4-hydroxy-pipéridin-1-yl) propyl] benzamide

Selon exemple 1

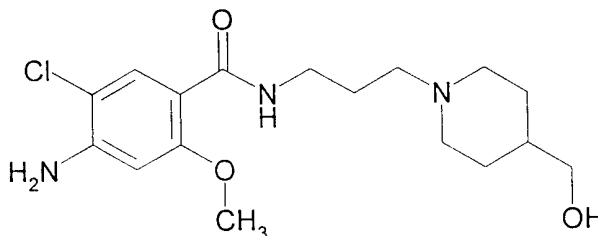
Etape B : 4-amino-5-chloro-2-éthoxy N-[3-(4-hydroxypipéridin-1-yl) propyl] benzamide

Selon exemple 2

IR (KBr) : 1635,5 (ν CO amide)

^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ ppm : 7,81 (t, 1H, NH) ; 7,65 (s, 1H, Ar-H) ; 6,45 (s, 1H, Ar-H) ; 5,85 (s large, 2H, NH_2) ; 4,55 (s large, 1H, OH) ; 4,05 (q, 2H) ; 3,4 (m, 1H) ; 3,25 (q, 2H) ; 2,7 (m, 2H) ; 2,3 (m, 2H) ; 1,95 (m, 2H) ; 1,8 - 1,5 (massif, 4H) ; 1,4 (t, 3H) ; 1,35 (m, 2H).

Exemple 6 : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy-N-[3-(4-hydroxyméthylpipéridin-1-yl)propyl] benzamide



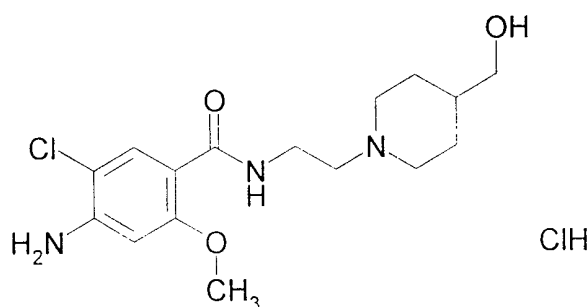
Selon exemple 1

PF capillaire : 148,8°C

IR (KBr) : 1654 (νCO amide secondaire)

¹H RMN (CDCl₃) δppm : 8,1 (s, 1H, Ar-H) ; 7,75 (t, NH) ; 6,3 (s, 1H, Ar-H) ; 4,4 (s large, 2H, NH₂) ; 3,9 (s, 3H, OCH₃) ; 3,5 (m, 4H) ; 3 (dtd, 2H) ; 2,45 (t, 2H) ; 1,95 (dt, 2H) ; 1,82 (m, 2H) ; 1,8 (m, 2H) , 1,55 (m, 1H) ; 1,35 (m, 2H)

Exemple 7 : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy-N[2-(4-hydroxyméthylpipéridin-1-yl)éthyl]benzamide, chlorhydrate



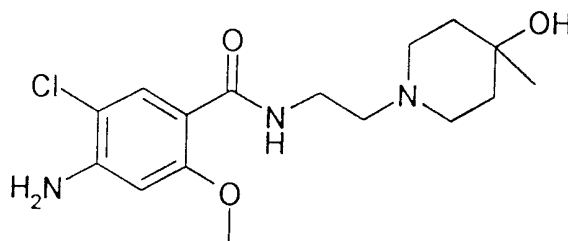
Dans un tricol équipé d'une arrivée d'azote sont introduits 2,41 g (11,9 mmol) d'acide 4-amino-5-chloro-2-méthoxy benzoïque 1,94 g (11,9 mmol) de carbonyldiimidazole et 40 ml de THF (distillé sur Na/benzophénone et conservé sur tamis moléculaire). Le mélange réactionnel est agité 45 minutes à température ambiante. Le chlorhydrate de la (2-éthylamino)-4-hydroxyméthylpipéridine (synthétisée selon l'exemple 3) 2,76 g (11,9 mmol) et 3,62 g (35,8 mmol) de triéthylamine dissous dans le THF sont ensuite ajoutés. Après 20 h d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé, le résidu acidifié pH = 1, extrait à l'AcOEt puis alcalinisé, saturé en K₂CO₃ et extrait au CH₂Cl₂. Les phases CH₂Cl₂ sont lavées successivement avec NaHCO₃ 8 % et NaOH 5N, puis séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous vide. Le résidu brut est chromatographié sur colonne flash d'alumine avec un système éluant CH₂Cl₂/AcOEt/MeOH/NH₄OH 90/5/5/0,44. La base obtenue est transformée en chlorhydrate avec un excès d'éther chlorhydrique. Le sel cristallise dans un mélange EtOH/H₂O. 60 mg sont obtenus.

PF capillaire : décomposition à 280°C

IR(KBr) : 16361 (νCO amide secondaire)

¹H RMN ((CD₃)₂SO) δppm : 9,65 (s large, 1H, N⁺H pipéridinique) ; 8,25 (t, 1H, NH) ; 7,65 (s, 1H, Ar-H) ; 6,45 (s, 1H, Ar) ; 6 (s large, 1H, OH) ; 3,8 (s, 3H, OCH₃) ; 3,6 (t, 2H) ; 3,5 (ddd, 2H) ; 3,2 (d, 2H) ; 3,15 (t, 2H) ; 2,9 (dt, 2H) ; 1,8 (ddd, 2H) ; 1,6 (m, 1H) ; 1,4 (ddd, 2H).

Exemple 8 : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy-N[2-(4-hydroxy-4-méthylpipéridin-1-yl)éthyl] benzamide



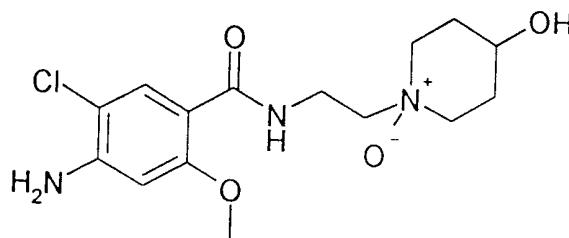
Synthétisé de la même manière que l'exemple 3.

La 4-hydroxy-4-méthylpipéridine a été synthétisée selon : J. Med. Chem, 1965, 8, 766-776.

IR (CHCl₃) : 3406,5 (νNH amide), 1635,5 (νCONH)

RMN (DMSO-d₆) δ ppm : 8,1 (t, 1H, NH) ; 7,7 (s, 1H) ; 6,45 (s, 1H) ; 5,9 (s large, 2H, NH₂) ; 4,15 (s large, OH) ; 3,85 (s, 3H) ; 3,35 (m, 2H) ; 2,45 (m, 4H) ; 1,5 (m, 4H) ; 1,1 (s, 3H).

Exemple 9 : 4-amino-5-chloro-2-méthoxy N-[2-(4-hydroxy-pipéridin-1-yl-N-oxyle)éthyl] benzamide



A une solution de l'exemple 3 (0,4 g ; 1,22 mmoles) dans 300 ml de CH₂Cl₂, ajouter 3-chloroperbenzoïque (0,27 g ; 1,59 mmoles) à température ambiante. Agiter une nuit à température ambiante puis concentrer sous vide. Reprendre le résidu par CH₂Cl₂ et laver par NaOH 1N.

Saturer la phase aqueuse basique avec du K₂CO₃ et filtrer le précipité. Le précipité est purifié sur colonne d'alumine (CH₂Cl₂/AcOEt/MeOH/NH₄OH : 80/10/10/1).

On obtient deux isomères (rdt : 13 %).

- Isomère le moins polaire :

RMN (CD₃OD) δ ppm : 7,8 (s, 1H) ; 6,5 (s, 1H) ; 4,1-3,9 (m, 6H) ; 3,65-3,45 (m, 4H) ; 3,2 (m, 2H) ; 2,4 (m, 2H) ; 1,7 (m, 2H).

- Isomère le plus polaire :

RMN (CD₃OD) δ ppm : 7,8 (s,H) ; 6,45 (s, 1H) ; 3,9-3,7 (m, 6H) ; 3,4-3,3 (m, 6H) ; 2,2 (m, 2H) ; 1,9 (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 μ l 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 μ l 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 ± 6 % (n = 160 lapins), celui du côlon vic + 8 est égal en moyenne à 24 ± 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 coliques par heure d'enregistrement. Dans ces conditions expérimentales, la motricité colique est significativement stimulée ($p \leq 0,05$) lorsque la fréquence des contractions par heure est supérieure ou égale à 2,8.

Les composés comme le métoclopramide ou possédant une pipéridine non substituée par un hydroxyle ou hydroxyalkyle n'ont pas d'effet sur l'activité colique à l'inverse des composés selon l'invention.

A titre d'exemple, les composés des exemples 1 et 3 stimulent de façon significative la motricité colique chez le chien avec une durée supérieure à 120 minutes.

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).

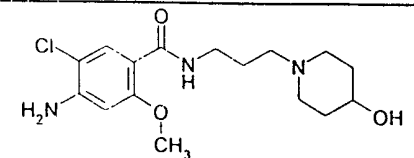
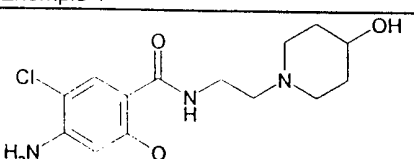
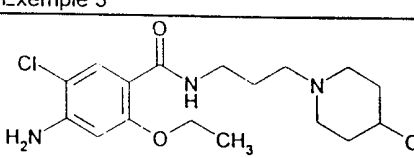
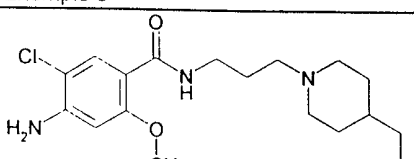
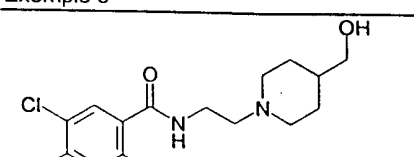
Les molécules testées diminuent significativement ($p \leq 0,05$) la douleur digestive lorsque le nombre de crampes abdominales est inférieur ou égal à 15.

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

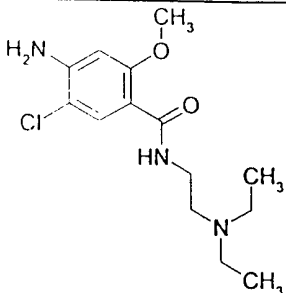
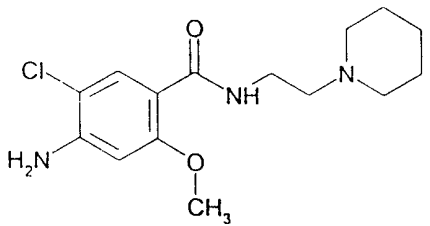
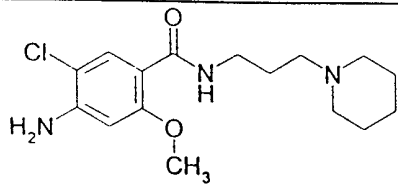
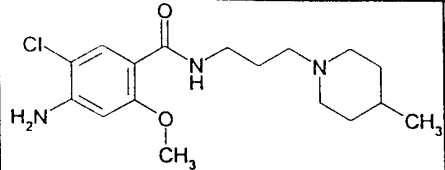
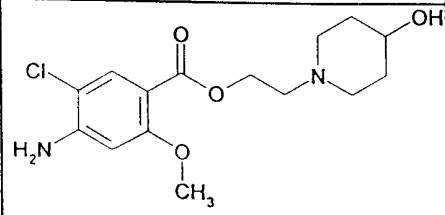
EMG gastro-colique chez le lapin à 700 µg/kg i.v

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)
 CIH Exemple 1	2,6* ± 0,4 (5)	35* ± 5 (5)	35* ± 5 (4)
 Exemple 3	2,7* ± 0,4 (6)	35* ± 5 (6)	35* ± 3 (6)
 Exemple 5	2,7* ± 0,5 (6)	35* ± 7 (6)	35* ± 13 (6)
 Exemple 6	2,6* ± 0,4 (6)	35* ± 19 (6)	35* ± 13 (6)
 CIH Exemple 7	2,5* ± 0,6 (6)	31 ± 7 (6)	35* ± 7 (6)

* 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

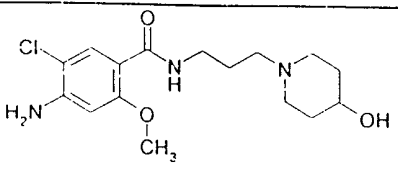
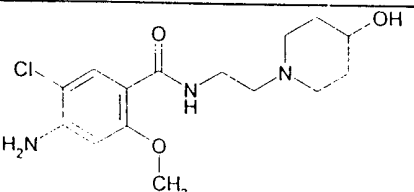
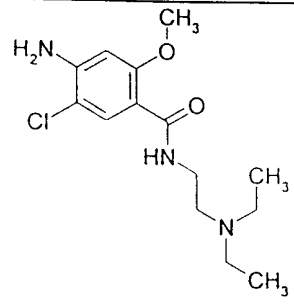
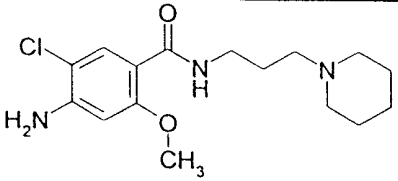
STRUCTURE	ANTRE (salves/min)	COLON PROXIMAL VIC + 5 (% salves/ondes lentes)	COLON PROXIMAL VIC + 8 (% salves/ondes lentes)
 Métoclopramide (A)	2,5* ± 0,3 (6)	25 ± 9 (6)	31 ± 5 (6)
 Comparateur B	2,5* ± 0,3 (5)	17 ± 4 (6)	18 ± 5 (6)
 Comparateur C CIH	2,1* ± 0,5 (7)	25 ± 4 (7)	34 ± 6 (7)
 Comparateur D	2,8* ± 0,5 (6)	26 ± 4 (5)	28 ± 5 (6)
 Comparateur E	1,9* ± 0,5 (6)	26 ± 15 (8)	24 ± 13 (8)

* 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 II

Motricité colique chez le chien à 1 mg/kg i.v

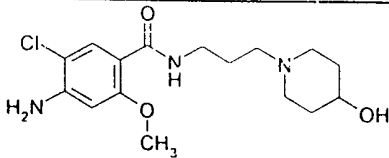
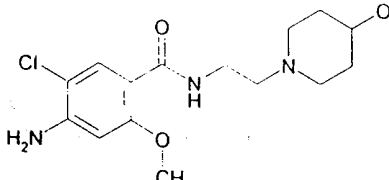
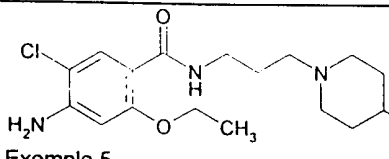
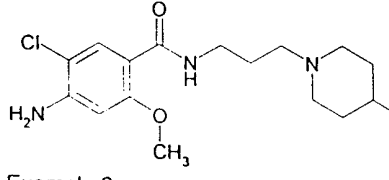
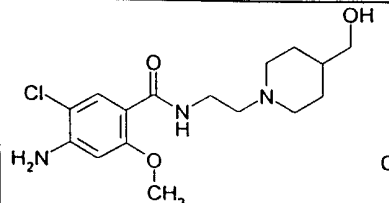
STRUCTURE	FREQUENCE DES CONTRACTIONS PAR HEURE (contractions/heure \pm écart-type)	DUREE DES EFFETS COLOKINETIQUES EN MINUTE
PLACEBO (véhicule)	1,7 \pm 0,6 (4)	
 CIH Exemple 1	3,5* \pm 1,1 (4)	> 120
 Exemple 3	2,8* \pm 1,3 (4)	> 120
 Métoclopramide (A)	2,6 \pm 0,6 (3)	
 CIH Comparateur C	2,3 \pm 1 (4)	

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

Les chiffres entre parenthèses correspondent au nombre d'animaux étudiés

TABLEAU III

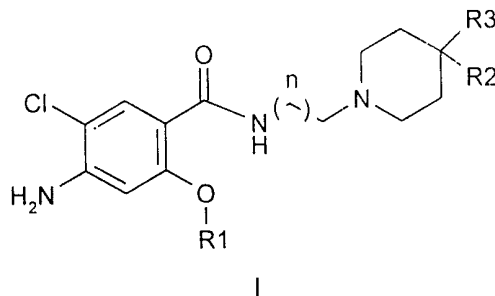
Analgésie viscérale chez le rat à 1 ; 10 ; 100 et 1000 µg/kg p o
(nombre moyen de crampes abdominales ± écart-type)

STRUCTURE	PLACEBO (véhicule)	1 µg/kg	10 µg/kg	100 µg/kg	1000 µg/kg
 <p style="text-align: center;">ClH</p> <p>Exemple 1</p>	23 ± 6	9* ± 2	7* ± 3	9* ± 5	6* ± 4
 <p>Exemple 3</p>	22 ± 2	10* ± 4	7* ± 5	4* ± 4	8* ± 6
 <p>Exemple 5</p>	19 ± 2	6* ± 3	13* ± 4	21 ± 5	21 ± 3
 <p>Exemple 6</p>	21 ± 2	16 ± 1	13* ± 5	12* ± 3	9* ± 3
 <p style="text-align: center;">ClH</p> <p>Exemple 7</p>	19 ± 2	8* ± 3	8* ± 3	9* ± 5	22 ± 5

* Statistiquement différent du placebo à p ≤ 0,05 (test de Dunnett)

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale I :

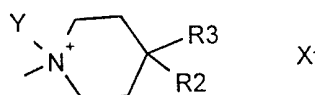


dans laquelle :

- $n = 1$ ou 2 ,
 - R_1 est un groupe alkyle linéaire, ramifié ou cyclisé en C_1 à C_6 ou un groupe cycloalkyle en C_3 à C_6 , 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 noyau aromatique, et avec celui portant l'atome d'oxygène,
 - R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 , OH ou un groupe hydroxyalkyle dans lequel le groupe alkyle est en C_1 à C_4 linéaire ou ramifié,
 - R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 , OH ou un groupe hydroxyalkyle dans lequel le groupe alkyle est en C_1 à C_4 linéaire ou ramifié,
- sous réserve que l'un de R_2 ou de R_3 représente OH ou un groupe hydroxyalkyle dans lequel le groupe alkyle est en C_1 à C_4 linéaire ou ramifié.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés 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_1 à C_6 ou un groupe benzyle, et X^- est Br^- ou I^- , et R_2 et R_3 sont tels que définis dans la revendication 1.

4. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, de formule I dans laquelle $R_1 = \text{CH}_3$ ou éthyle, $n = 1$ ou 2, $R_2 = \text{OH}$ ou CH_2OH et $R_3 = \text{H}$.

5. Composés selon l'une des revendications 1 à 4, de formule I dans laquelle $R_1 = \text{CH}_3$, $n = 1$ ou 2, $R_2 = \text{OH}$ et $R_3 = \text{H}$.

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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ à 20 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ par voie orale et rectale et d'environ 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ à 2 $\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ 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'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.

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 analgésiques viscéraux.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01640

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07D211/46 A61K31/445 C07D211/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

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)

C. 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 JACQUES LOGEAIS) 27 December 1996 see page 7; claims; examples 2,3 ---	1-12
A	WO 95 25100 A (SANOFI) 21 September 1995 cited in the application see claims; example 4 ---	1-12
A	BE 620 543 A (SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE DE FRANCE) 16 November 1962 cited in the application see the whole document ---	1-12
A	WO 93 03725 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 4 March 1993 cited in the application see page 11; example E2 -----	1-12

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° 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

17 November 1998

Date of mailing of the international search report

25/11/1998

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

Pauwels, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01640

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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
WO 9525100 A	21-09-1995	FR 2717174 A	15-09-1995
		AU 2075295 A	03-10-1995
BE 620543 A		NONE	
WO 9303725 A	04-03-1993	AU 2435092 A	16-03-1993
		AU 5194496 A	18-07-1996
		CA 2116024 A	04-03-1993
		EP 0600955 A	15-06-1994
		JP 6510283 T	17-11-1994
		MX 9204786 A	01-04-1993
		NZ 243993 A	26-10-1994
		PT 100785 A	29-04-1994
		ZA 9206208 A	24-05-1993
		AP 373 A	07-12-1994
		AU 668102 B	26-04-1996
		AU 2541892 A	05-04-1993
		AU 691430 B	14-05-1998
		AU 6073596 A	03-10-1996
		BR 9206599 A	08-11-1994
		CA 2118812 A	18-03-1993
		CN 1073173 A	16-06-1993
		CZ 9400560 A	13-07-1994
		EP 0604494 A	06-07-1994
		FI 941178 A	11-03-1994
WO 9305038 A	18-03-1993		
HU 70154 A	28-09-1995		
JP 6510537 T	24-11-1994		
MX 9205204 A	31-01-1994		
NO 940874 A	11-03-1994		
NZ 244282 A	28-08-1995		
PT 100855 A	30-11-1993		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01640

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9303725 A		SG 49153 A	18-05-1998
		SK 30294 A	07-12-1994
		US 5580885 A	03-12-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: de Internationale No

PCT/FR 98/01640

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D211/46 A61K31/445 C07D211/22

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 2 735 693 A (LABORATOIRES JACQUES LOGEAIS) 27 décembre 1996 voir page 7; revendications; exemples 2,3 ---	1-12
A	WO 95 25100 A (SANOFI) 21 septembre 1995 cité dans la demande voir revendications; exemple 4 ---	1-12
A	BE 620 543 A (SOCIETE D'ETUDES SCIENTIFIQUES ET INDUSTRIELLES DE L'ILE DE FRANCE) 16 novembre 1962 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-12
A	WO 93 03725 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 4 mars 1993 cité dans la demande voir page 11; exemple E2 -----	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

17 novembre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/11/1998

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

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 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

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Den e Internationale No

PCT/FR 98/01640

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
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
WO 9525100 A	21-09-1995	FR 2717174 A	15-09-1995
		AU 2075295 A	03-10-1995
BE 620543 A		AUCUN	
WO 9303725 A	04-03-1993	AU 2435092 A	16-03-1993
		AU 5194496 A	18-07-1996
		CA 2116024 A	04-03-1993
		EP 0600955 A	15-06-1994
		JP 6510283 T	17-11-1994
		MX 9204786 A	01-04-1993
		NZ 243993 A	26-10-1994
		PT 100785 A	29-04-1994
		ZA 9206208 A	24-05-1993
		AP 373 A	07-12-1994
		AU 668102 B	26-04-1996
		AU 2541892 A	05-04-1993
		AU 691430 B	14-05-1998
		AU 6073596 A	03-10-1996
		BR 9206599 A	08-11-1994
		CA 2118812 A	18-03-1993
		CN 1073173 A	16-06-1993
		CZ 9400560 A	13-07-1994
		EP 0604494 A	06-07-1994
		FI 941178 A	11-03-1994
		WO 9305038 A	18-03-1993
		HU 70154 A	28-09-1995
		JP 6510537 T	24-11-1994
MX 9205204 A	31-01-1994		
NO 940874 A	11-03-1994		
NZ 244282 A	28-08-1995		
PT 100855 A	30-11-1993		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De Je internationale No

PCT/FR 98/01640

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9303725 A		SG 49153 A	18-05-1998
		SK 30294 A	07-12-1994
		US 5580885 A	03-12-1996
