

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 25.03.94.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la demande : 29.09.95 Bulletin 95/39.

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

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : SANOFI Société Anonyme — FR.

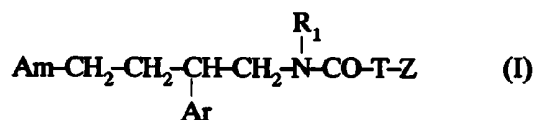
72 Inventeur(s) : Emonds-Alt Xavier, Proietto Vincenzo et Van Broeck Didier.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire : Cabinet Beau de Loménie.

54 Nouveaux composés aromatiques, procédé pour leur préparation et compositions pharmaceutiques en contenant.

57 L'invention a pour objet des composés de formule:



- Z représente un phényle éventuellement substitué; un naphthyle éventuellement substitué; un pyridyle; un thiénylène; un indolyne; un quinoléylène; un benzothiénylène; un imidazolyle;

APPLICATION: antagonistes des récepteurs des neurokinines.

dans laquelle:

- Am représente un reste de pipéridine ou de pipérazine substitué;

- Ar représente un phényle éventuellement substitué; un thiénylène; un benzothiénylène; un naphthyle; un indolyne éventuellement N-substitué

- R₁ représente un ω-(C₁-C₄)alcoxy(C₂-C₄)alkylène; un ω-(C₁-C₄)-alkylcarbonyloxy(C₂-C₄)alkylène; un ω-benzoyloxy(C₂-C₄)alkylène; un ω-hydroxy(C₂-C₄)-alkylène; un ω-(C₁-C₄)alkylthio(C₂-C₄)alkylène; un ω-(C₁-C₄)alkylcarbonyl(C₂-C₄)alkylène; un ω-carboxy(C₂-C₄)alkylène; un ω-(C₁-C₄-alcoxy)carbonyl(C₂-C₄)alkylène;

- T représente une liaison directe; un groupe hydroxyméthylène; un groupe alcoxyméthylène dans lequel l'alcoxy est en C₁-C₄; un groupe alkylène en C₁-C₅; un vinylène; un atome d'oxygène; un groupe -NR₇-;

- R₇ représente un hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄;

FR 2 717 802 - A1



La présente invention a pour objet de nouveaux composés aromatiques, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant en tant que principe actif.

5 Plus particulièrement, la présente invention concerne une nouvelle classe de composés aromatiques à usage thérapeutique, dans les phénomènes pathologiques qui impliquent le système des tachykinines comme par exemple de manière non limitative : la douleur (D. Regoli et al., *Life Sciences*, 1987, *40*, 109–117), l'allergie et l'inflammation (J.E. Morlay et al., *Life Sciences*, 1987, *41*, 527–544), l'insuffisance circulatoire (J. Losay et al., 1977, *Substance P*, Von Euler, U.S. and Pernow ed., 287–293, Raven Press, New York), les troubles gastro-intestinaux (D. Regoli et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 1985, *6*, 481–484), les troubles respiratoires (J. Mizrahi et al., *Pharmacology*, 1982, *25*, 39–50).

15 Dans les années récentes de nombreux travaux de recherche ont été effectués sur les tachykinines et leurs récepteurs. Les tachykinines sont distribuées à la fois dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique. Les récepteurs aux tachykinines ont été reconnus et sont classés en trois types : NK₁, NK₂, NK₃. La substance P (SP) est le ligand endogène des récepteurs NK₁, la neurokinine A (NK_A) celui des récepteurs NK₂ et la neurokinine B (NK_B), celui des récepteurs NK₃.

20 Les récepteurs NK₁, NK₂, NK₃ ont été mis en évidence chez différentes espèces.

Une revue récente de C.A. Maggi et al. fait le point sur les récepteurs aux tachykinines et leurs antagonistes (*J. Autonomic Pharmacol.*, 1993, *13*, 23–93).

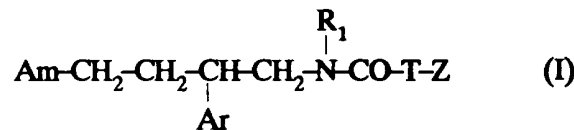
25 Parmi les antagonistes spécifiques du récepteur NK₁ on peut citer les composés non peptidiques suivants : CP-96345 (*J. Med. Chem.*, 1992, *35*, 2591–2600), RP-68651 (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, *88*, 10208–10212), SR 140333 (*Curr. J. Pharmacol.*, 1993, *250*, 403–413).

Pour le récepteur NK₂, un antagoniste sélectif non peptidique, le SR 48968 a été décrit en détail (*Life Sci.*, 1992, *50*, PL101–PL106).

30 On a maintenant trouvé que certains composés aromatiques possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes, en tant qu'antagonistes des récepteurs des neurokinines et sont notamment utiles pour le traitement de toute pathologie substance P et neurokinine dépendante.

Ainsi selon un de ses aspects, la présente invention concerne des composés de formule :

35



5 dans laquelle :

- Am représente :

i- soit un groupe Am₁ de formule :



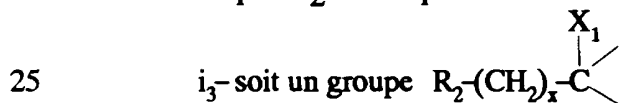
dans laquelle J₁ représente :



dans lequel R₂ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄, un alkyle en C₁-C₄, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un pyridyle ; un thiényle ; un pyrimidyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un alkyle en C₁-C₄ ;



dans lequel R₂ est tel que défini ci-dessus ;



dans lequel :

- R₂ est tel que défini ci-dessus ;

- x est zéro ou un ;

30 - X₁ représente un hydrogène ; un hydroxyle ; un alcoxy en C₁-C₄ ; un alkyl-carbonyloxy dans lequel l'alkyle est en C₁-C₆ ; un benzoyloxy ; un carboxy ; un alcoxycarbonyle dans lequel l'alcoxy est en C₁-C₄ ; un amino ; un groupe -NR₃COR₄ ; un cyano ; un groupe -CH₂NH₂ ; un groupe -CH₂NR₃COR₄ ; un groupe -CH₂OH ; un groupe -CH₂-O-Alk dans lequel Alk représente un alkyle en C₁-C₄ ; un groupe -CH₂-O-COR₄ ;

35 - ou bien X₁ forme avec l'atome de carbone auquel il est lié et avec l'atome de carbone voisin dans la pipéridine une liaison supplémentaire ;

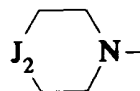
- R₃ représente un hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄ ;
- R₄ représente un alkyle en C₁-C₇ ; un cycloalkyle en C₃-C₇ non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;

5 i₄- soit un groupe R_2-X_2-CH-

dans lequel :

- R₂ est tel que défini ci-dessus ;
 - X₂ représente un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un sulfoxyde ; une sulfone ; un groupe -NR₃- ; un groupe -NCO-Alk dans lequel Alk représente
- 10 un alkyle en C₁-C₄ ; un groupe $-N(CH_2)_p-NR_5R_6$;
- R₃ est tel que défini ci-dessus ;
 - p est un, deux ou trois ;
- 15 - R₅ et R₆ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un alkyle en C₁-C₄
- ou bien R₅ et R₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine ;
- ii- soit un groupe Am₂ de formule :

20



dans laquelle J₂ représente :

25

ii₁- soit un groupe R_2-N

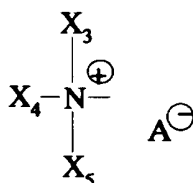
ii₂- soit un groupe R_2-CH_2-N

dans lesquels R₂ est tel que défini ci-dessus ;

30

iii- soit un groupe Am₃ de formule :

35



dans laquelle X_3 , X_4 , X_5 ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont liés forment un système azabicyclique ou azatricyclique contenant de 5 à 9 atomes de carbone, non substitué ou substitué par un phényle ou un benzyle ;

- A^{\ominus} représente un anion ;
- 5 - Ar représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_4 , un alkyle en C_1-C_4 , un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényle ; un benzothiényle ; un naphthyle ; un indolye non substitué ou N-substitué par un alkyle en C_1-C_4 ou un benzyle ;
- 10 - R_1 représente un $\omega-(C_1-C_4)$ alcoxy(C_2-C_4)alkylène ; un $\omega-(C_1-C_4)$ -alkylcarbonyloxy(C_2-C_4)alkylène ; un ω -benzoyloxy(C_2-C_4)alkylène ; un ω -hydroxy(C_2-C_4)-alkylène ; un $\omega-(C_1-C_4)$ alkylthio(C_2-C_4)alkylène ; un $\omega-(C_1-C_4)$ alkylcarbonyl(C_2-C_4)alkylène ; un ω -carboxy(C_2-C_4)alkylène ; un $\omega-(C_1-C_4)$ -alcoxycarbonyl(C_2-C_4)alkylène ;
- 15 - T représente une liaison directe ; un groupe hydroxyméthylène ; un groupe alcoxyméthylène dans lequel l'alcoxy est en C_1-C_4 ; un groupe alkylène en C_1-C_5 ; un vinylène ; un atome d'oxygène ; un groupe $-NR_7-$;
- R_7 représente un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 ;
- Z représente :
 - 20 - un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène ; un trifluorométhyle ; un cyano ; un hydroxyle ; un nitro ; un amino non substitué ou substitué une ou deux fois par un alkyle en C_1-C_4 ; un benzylamino ; un carboxy ; un alkyle en C_1-C_{10} ; un cycloalkyle en C_3-C_8 non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un alcoxy en C_1-C_{10} ; un
 - 25 cycloalkyloxy en C_3-C_8 non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un mercapto ; un alkylthio en C_1-C_{10} ; un alkylcarbonyloxy dans lequel l'alkyle est en C_1-C_6 ; un alkylcarbonylamino dans lequel l'alkyle est en C_1-C_6 ; un benzoylamino ; un alcoxycarbonyle dans lequel l'alcoxy est en C_1-C_4 ; un
 - 30 cycloalkyloxycarbonyle dans lequel le cycloalkyle est en C_3-C_7 ; un carbamoyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un alkyle en C_1-C_4 ; un uréido non substitué ou substitué une ou deux fois en position 3 par un alkyle en C_1-C_4 ou un cycloalkyle en C_3-C_7 ; un (1-pyrrolidino)carbonylamino, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
 - un naphthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène,
 - 35 un trifluorométhyle, un alkyle en C_1-C_4 , un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_4 ;

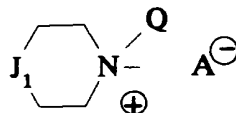
- un pyridyle ; un thiényle ; un indolye ; un quinoléyle ; un benzothiényle ; un imidazolyle ;

avec la limitation que R_1 ne peut pas représenter un ω -(C_1 - C_4)alcoxy (C_2 - C_4)alkylène ou un ω -(C_1 - C_4)alkylcarbonyloxy(C_2 - C_4)alkylène lorsque Am représente un groupe Am_3 ;

ainsi que leurs sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques ou leurs sels d'ammonium quaternaire éventuels.

Lorsque Am représente Am_1 ou Am_2 on peut former des sels des composés de formule (I). Ces sels comprennent aussi bien ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique ou l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide mandélique ou camphosulfonique, que ceux qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le glycolate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate.

Lorsque Am représente Am_1 on peut former les sels d'ammonium quaternaire des composés de formule (I). Le groupe Am est alors représenté par le groupe Am_4 de formule :



dans laquelle :

- J_1 est tel que défini ci-dessus pour (I) ;
- Q représente un alkyle en C_1 - C_6 ou un benzyle ; ledit substituant étant soit en position axiale soit en position équatoriale ;
- A^{\ominus} est un anion.

Les composés de formule (I) selon l'invention comprennent aussi bien les racémiques, les isomères optiquement purs, ainsi que les isomères axiaux et équatoriaux lorsque dans le composé de formule (I), Am représente Am_4 .

Les anions A^{\ominus} sont ceux normalement utilisés pour salifier les ions d'ammonium quaternaire, de préférence les ions chlorure, bromure, iodure, hydrogénosulfate, méthanesulfonate, paratoluènesulfonate, acétate, benzènesulfonate.

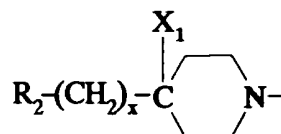
Préférentiellement, on utilise les anions pharmaceutiquement acceptables par exemple le chlorure, le méthanesulfonate ou le benzènesulfonate.

Dans la présente description les groupes alkyles ou les groupes alcoxy sont droits ou ramifiés ; par atome d'halogène on entend un atome de chlore, de brome, de fluor ou d'iode.

Lorsque Z est un groupe phényle, celui-ci peut être mono ou disubstitué
5 notamment en position 2,4 mais aussi par exemple en position 2, 3 ou 4, 5 ou 3, 4, ou
3, 5 ; il peut aussi être trisubstitué, notamment en position 2, 4, 6 mais aussi par
exemple en 2, 3, 4 ou 2, 3, 5 ou 2, 4, 5 ou 3, 4, 5 ; tétrasubstitué, par exemple en 2, 3, 4,
5 ; ou pentasubstitué. Dans les substituants du groupe phényle, par alkyle en C₁-
C₁₀ on entend par exemple un méthyle, un éthyle, un n-propyle, un isopropyle, un n-
10 butyle, un isobutyle, un *sec*-butyle, un *tert*-butyle, un pentyle ou n-pentyle, un hexyle
ou n-hexyle, un heptyle ou un n-heptyle, un octyle ou n-octyle, un nonyle ou n-
nonyle, un décyle ou un n-décyle; par cycloalkyle en C₃-C₈ éventuellement substitué
par un méthyle on entend par exemple un cyclopropyle, un cyclobutyle, un
cyclopentyle, un 1-, 2- ou 3-méthylcyclopentyle, un cyclohexyle, un 1-, 2-, 3- ou
15 4-méthylcyclohexyle, un cycloheptyle ou un cyclooctyle ; par alcoxy en C₁-C₁₀ on
entend par exemple un méthoxy, un éthoxy, un n-propoxy, un isopropoxy, un n-
butoxy, un isobutoxy, un *sec*-butoxy, un *tert*-butoxy, un pentyloxy, un hexyloxy, un
heptyloxy, un octyloxy, un nonyloxy ou un décylloxy ; par cycloalkyloxy en C₃-C₈
éventuellement substitué par un méthyle on entend par exemple un cyclopropyloxy, un
20 cyclobutyloxy, un cyclopentyloxy, un 1-, 2- ou 3-méthylcyclopentyloxy, un
cyclohexyloxy, un 1-, 2-, 3- ou 4-méthylcyclohexyloxy, un cycloheptyloxy ou un
cyclooctyloxy ; par alkylthio en C₁-C₁₀ on entend par exemple un méthylthio, un
éthylthio, un n-propylthio, un isopropylthio, un n-butylthio, un isobutylthio, un *sec*-
butylthio, un *tert*-butylthio, un pentylthio, un hexylthio, un heptylthio, un octylthio, un
25 nonylthio ou un décylthio ; par alkylcarbonyloxy dans lequel l'alkyle est en C₁-C₆ on
entend par exemple un formyloxy, un acétyloxy, un propionyloxy, un butyryloxy, un
valéryloxy, un caproyloxy, un heptanoyloxy ; par un alkylcarbonylamino dans lequel
l'alkyle est en C₁-C₆ on entend par exemple un formylamino, un acétylamino, un
propionylamino, un butyrylamino, un isobutyrylamino, un valérylamino, un
30 caproylamino ou un heptanoylamino ; par alcoxycarbonyle dans lequel l'alcoxy est en
C₁-C₄ on entend par exemple un méthoxycarbonyle, un éthoxycarbonyle, un n-
propoxycarbonyle, un isopropoxycarbonyle, n-butoxycarbonyle, un iso-
butoxycarbonyle, un *sec*-butoxycarbonyle ou un *tert*-butoxycarbonyle ; par
cycloalkyloxycarbonyle dans lequel le cycloalkyle est en C₃-C₇ on entend par
35 exemple un cyclopropyloxycarbonyle, un cyclobutyloxycarbonyle, un
cyclopentyloxycarbonyle, un cyclohexyloxycarbonyle ou un cycloheptyloxycarbonyle.

De manière avantageuse, le radical Z représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, plus particulièrement un atome de chlore, de fluor ou d'iode, un trifluorométhyle, un alkyle en C₁-C₄, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄ ; un naphthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un alkyle en C₁-C₄, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄ ; un pyridyle ; un thiényle ; un indolye ; un quinoléyle ; un benzothiényle ; un imidazolyle.

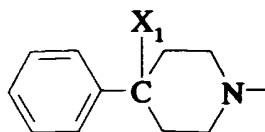
Un groupe de composés préférés de l'invention est constitué par les composés de formule (I) dans laquelle Ar, R₁, T et Z sont tels que définis précédemment et Am est le groupe de formule :



dans lequel R₂, x et X₁ sont tels que définis précédemment.

Les composés particulièrement préférés sont ceux de formule (I) dans laquelle à la fois :

- Am représente un groupe de formule :



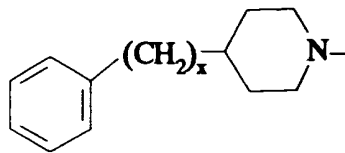
dans laquelle X₁ est tel que défini précédemment ;

- R₁ représente un groupe 2-hydroxyéthyle ou un groupe 2-acétoxyéthyle ou un groupe 2-méthoxyéthyle ;
- T représente une liaison ;
- Z représente un phényle ;
- Ar est tel que défini précédemment.

Un autre groupe de composés particulièrement préférés sont ceux de formule (I) dans laquelle à la fois :

- Am représente un groupe de formule :

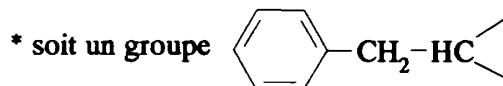
35



- 5
- x est zéro ou un ;
 - T représente un méthylène ;
 - Z représente un 3-isopropoxyphényle ;
 - Ar et R₁ sont tels que définis pour les composés de formule (I) ;

Les sels d'ammonium quaternaire particulièrement préférés selon la présente invention sont ceux de formule (I) dans laquelle à la fois :

- 10
- Am représente un groupe Am₄ dans lequel J₁ représente :

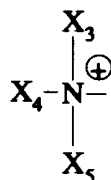


- 15
- Q est tel que défini précédemment et est en position axiale ;
 - T représente un méthylène ;
 - Z représente un groupe 3-isopropoxyphényle ;
 - Ar et R₁ sont tels que définis pour les composés de formule (I) ;
 - 20 - A[⊖] représente un anion, préférentiellement un anion pharmaceutiquement acceptable.

Un autre groupe de composés préférés de l'invention est constitué par les composés de formule (I) dans laquelle Ar, R₁, T et Z sont tels que définis précédemment et Am est le groupe Am₃.

25

Le radical



30 représenté par le substituant Am₃[⊕] dans la formule (I) est de préférence le résidu d'un système azabicyclique ou azatricyclique choisi parmi :

- 35
- (a) 1-azoniabicyclo[2.2.0]hexane
 - (b) 1-azoniabicyclo[3.1.0]hexane
 - (c) 1-azoniabicyclo[2.2.1]heptane
 - (d) 1-azoniabicyclo[2.2.2]octane (quinuclidine)

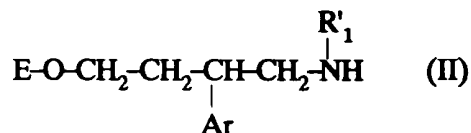
- (e) 1-azoniabicyclo[3.2.1]octane
 (f) 1-azoniabicyclo[3.2.2]nonane
 (g) 1-azoniabicyclo[3.3.1]nonane
 (h) hexahydro 1H-pyrrolizinium-4
 5 (i) octahydroindolizinium-4
 (j) octahydro 2H-quinolizinium-5
 (k) 1-azoniatricyclo[3.3.1.1.^{3.7}]décane
 (l) 4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane (phényl-4 quinuclidine).

Les composés particulièrement préférés sont ceux de formule (I) dans laquelle à la
 10 fois :

- Am représente un radical (d) ou (l) tels que définis ci-dessus pour le radical Am_3^{\oplus} , avec A^{\ominus} représentant un anion, préférentiellement un anion pharmaceutiquement acceptable ;
- T représente un méthylène ;
- 15 - Z représente un groupe 3-isopropoxyphényle ;
- Ar et R_1 sont tels que définis pour les composés de formule (I).

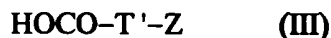
Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la
 préparation des composés de formule (I) et de leurs sels, caractérisé en ce que :

- 1) on traite un composé de formule :



25 dans laquelle Ar est tel que défini précédemment, R_1 représente un ω -(C_1 - C_4)alcoxy(C_2 - C_4)alkylène, un ω -hydroxy(C_2 - C_4)alkylène, un ω -(C_1 - C_4)alkylthio(C_2 - C_4)alkylène, un ω -(C_1 - C_4)alkylcarbonyl(C_2 - C_4)alkylène, un ω -carboxy(C_2 - C_4)alkylène, un ω -(C_1 - C_4)alcoxycarbonyl(C_2 - C_4)alkylène, étant entendu que lorsque R_1 représente un ω -hydroxy(C_2 - C_4)alkylène, l'hydroxyle peut
 30 être protégé, et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur tel que par exemple le tétrahydropyran-2-yle,

- soit avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



35 dans laquelle Z est tel que défini précédemment et T' représente une liaison directe, un groupe hydroxyméthylène, un groupe alcoxyméthylène dans lequel l'alcoxy est en C_1 - C_4 , un groupe alkylène en C_1 - C_5 ou un vinylène, lorsqu'on doit préparer un composé

de formule (I) où T est une liaison directe, un groupe hydroxyméthylène, un groupe alcoxyméthylène dans lequel l'alcoxy est en C₁-C₄, un groupe alkylène en C₁-C₅ ou un vinylène,

- soit avec un chloroformiate de formule :



dans laquelle Z est tel que défini précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un oxygène,

- soit avec un isocyanate de formule :

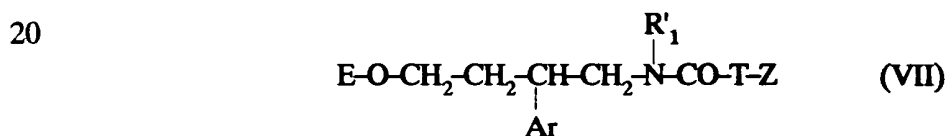


dans laquelle Z est tel que défini précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe -NR₇- dans lequel R₇ est un hydrogène,

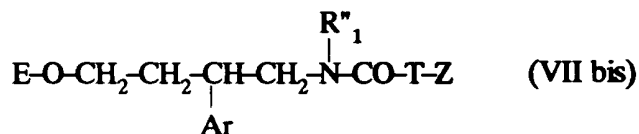
- soit avec un chlorure de carbamoyle de formule :



dans laquelle Z est tel que défini précédemment, et R'₇ représente un alkyle en C₁-C₄, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe -NR₇- dans lequel R₇ est un alkyle en C₁-C₄, pour obtenir un composé de formule :

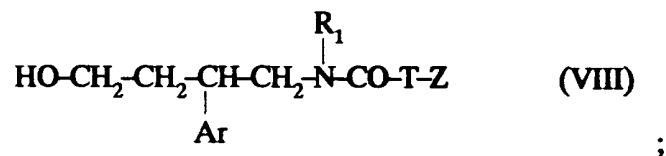


25 2) éventuellement lorsque R'₁ représente un ω-hydroxy(C₂-C₄)alkylène, on effectue une réaction d'O-acylation pour obtenir un composé de formule :

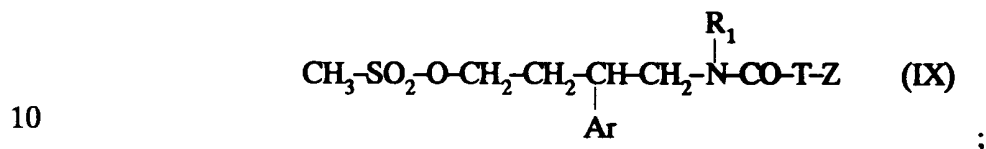


dans laquelle E, Ar, T et Z sont tels que définis précédemment et R''₁ représente un ω-(C₁-C₄)alkylcarbonyloxy(C₂-C₄)alkylène ou un ω-benzoyloxy(C₂-C₄)alkylène, ou on protège l'hydroxyle ;

35 3) puis on hydrolyse le composé ainsi obtenu à l'étape 1) ou à l'étape 2), pour obtenir l'alcool de formule :



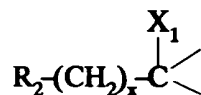
5 4) on traite l'alcool (VIII) avec le chlorure de méthanesulfonyle pour obtenir le mésylate de formule :



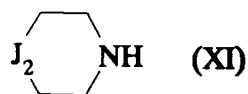
5) on fait réagir le mésylate (IX)
- soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



dans laquelle J_1 est tel que défini précédemment pour (I), étant entendu que lorsque J_1 représente le groupe :



où X_1 est un hydroxyle ou un amino, ces groupes peuvent être protégés ;
- soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



dans laquelle J_2 est tel que défini précédemment pour (I),
- soit avec une amine tertiaire cyclique de formule :



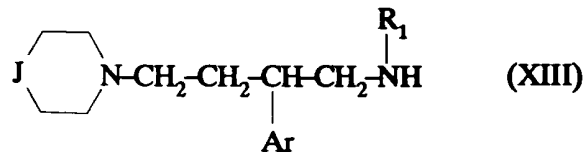
dans laquelle X_3 , X_4 et X_5 sont tels que définis précédemment pour (I) ; et

6) – soit, lorsqu'on utilise une amine secondaire de formule (X) ou (XI), et après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou du groupe amino, on transforme éventuellement, le produit ainsi obtenu en un de ses sels avec un acide minéral ou organique ou un de ses sels d'ammonium quaternaire,

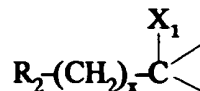
– soit, lorsqu'on utilise une amine tertiaire de formule (XII) et après déprotection éventuelle du groupe hydroxyle, on isole le produit ainsi obtenu ou bien, éventuellement on échange l'anion méthanesulfonate du sel quaternaire ainsi obtenu avec un autre anion, par exemple un anion pharmaceutiquement acceptable.

Selon une variante du procédé, lorsque Am représente Am_1 ou Am_2

1') on traite un composé de formule :



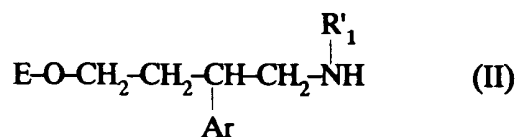
dans laquelle Ar et R_1 sont tels que définis précédemment et J représente un groupe J_1 ou un groupe J_2 tel que définis précédemment, étant entendu que lorsque J_1 représente le groupe :



où X_1 est un hydroxyle ou un amino, ces groupes peuvent être protégés, et/ou lorsque R_1 représente un groupe ω -hydroxy(C_2 - C_4)alkylène, l'hydroxyle peut être protégé, avec l'un des composés (III), (IV), (V) ou (VI) tels que définis précédemment, et

2') après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou du groupe amino, on transforme éventuellement le produit obtenu en un de ses sels avec un acide minéral ou organique ou en un de ses sels d'ammonium quaternaire.

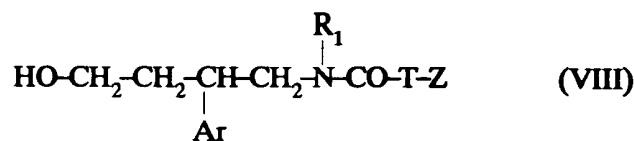
Les composés de formule :



à la condition que R₁ soit différent d'un ω-(C₁-C₄)alcoxy(C₂-C₄)alkylène, sont nouveaux et font partie de l'invention.

Les composés de formule :

5

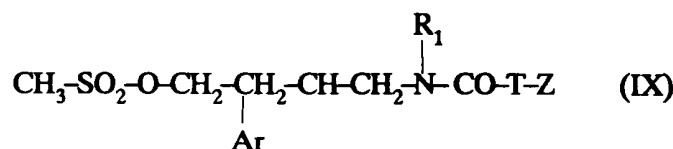


à la condition que R₁ soit différent d'un ω-(C₁-C₄)alcoxy(C₂-C₄)alkylène ou d'un ω-alkylcarbonyloxy(C₂-C₄)alkylène, sont nouveaux et font partie de l'invention.

10

Les composés de formule :

15

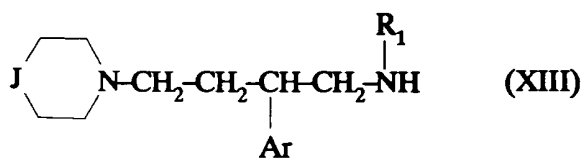


à la condition que R₁ soit différent d'un ω-(C₁-C₄)alcoxy(C₂-C₄)alkylène ou d'un ω-(C₁-C₄)alkylcarbonyloxy(C₂-C₄)alkylène, sont nouveaux et font partie de l'invention.

20

Les composés de formule :

25



sont nouveaux et font partie de l'invention.

Les groupes O-protecteurs éventuellement utilisés pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R₁ représente un ω-hydroxy(C₂-C₄)alkylène et/ou X₁ représente un hydroxy sont les groupes O-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tels que, par exemple, le tétrahydropyran-2-yle, l'acétyle ou le benzoyle.

30

Les groupes N-protecteurs éventuellement utilisés pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle X₁ représente un amino sont les groupes N-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art tels que, par exemple, le groupe trityle, méthoxytrityle, *tert*-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle.

35

De façon particulière, lorsqu'on utilise comme groupe O-protecteur un groupe acétyle ou un groupe benzoyle, le composé de formule (I) obtenu représente le produit final dans lequel R_1 représente un ω -acétoxy(C_2 - C_4)alkylène et/ou X_1 représente un acétoxy ou R_1 représente un ω -benzoyloxy(C_2 - C_4)alkylène et/ou X_1 représente un benzoyloxy.

Selon que l'on veut obtenir un composé de formule (I) totalement ou partiellement déprotégé, on choisit les groupes O-protecteurs et/ou N-protecteurs appropriés.

Dans l'étape 1) ou dans l'étape 1'), comme dérivé fonctionnel de l'acide (III), on utilise l'acide lui-même, convenablement activé par exemple par le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide ou par l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium (BOP), ou bien un des dérivés fonctionnels qui réagissent avec les amines, par exemple un anhydride, un anhydride mixte, le chlorure d'acide, ou un ester activé, comme l'ester de paranitrophényle.

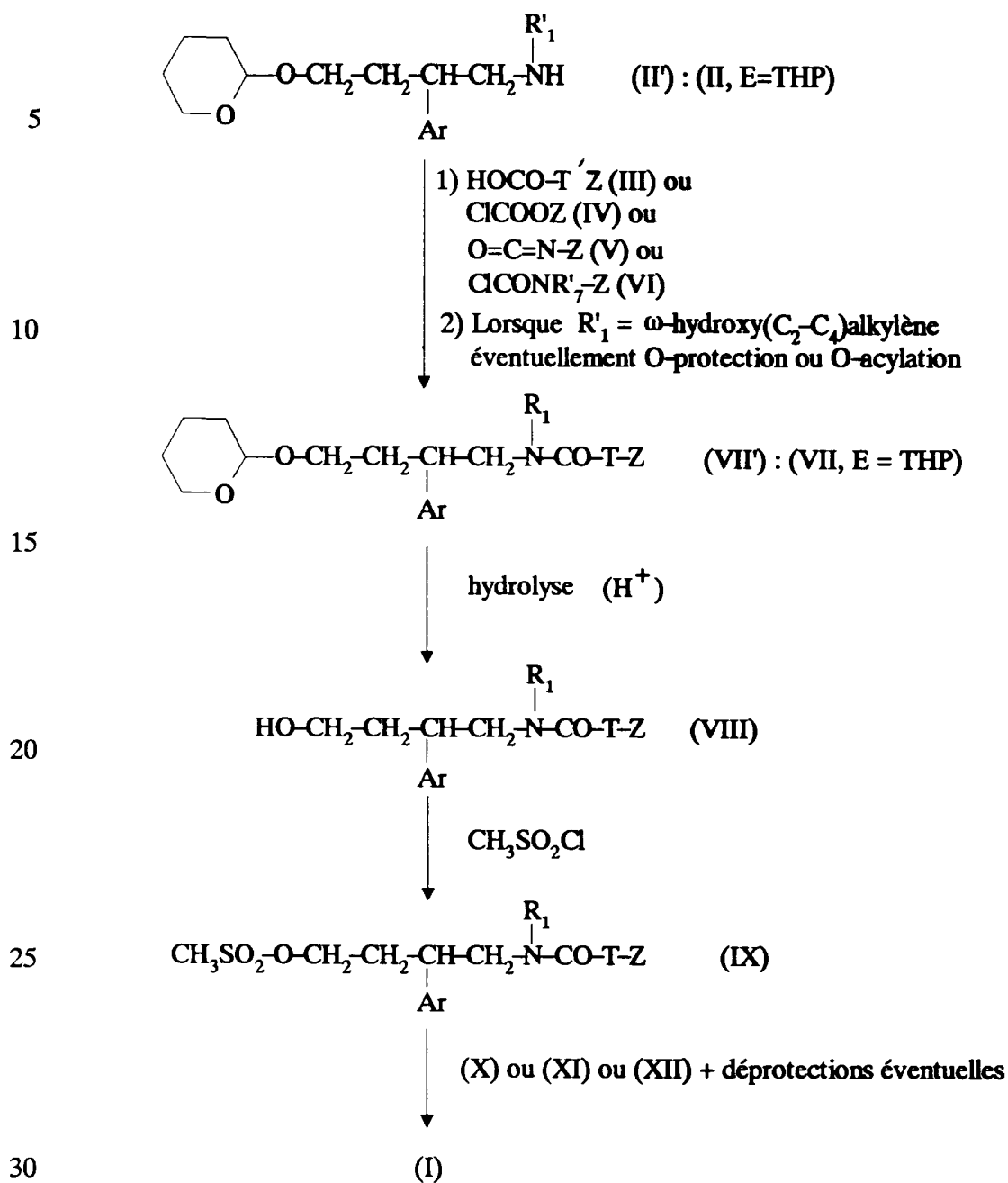
Lorsqu'on utilise un chloroformiate de formule (IV) la réaction s'effectue dans un solvant tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante et en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Lorsqu'on utilise un isocyanate de formule (V) la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le benzène pendant une nuit à température ambiante.

Lorsqu'on utilise un chlorure de carbamoyle de formule (VI), la réaction s'effectue dans un solvant tel que le toluène ou le 1,2-dichloroéthane, à une température comprise entre 80 et 110°C et en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Lorsque comme produit de départ on utilise un composé de formule (II) où E représente un tétrahydropyran-2-yle (THP), le procédé de la présente invention peut être représenté et illustré par le Schéma 1 ci-après :

SCHEMA 1



Les réactions du composé (II') avec les réactifs (III), (IV), (V) ou (VI) se déroulent comme décrit ci-dessus.

35 Dans le cas particulier où R'₁ représente un ω-hydroxy(C₂-C₄)alkylène, éventuellement on protège l'hydroxyle, ou éventuellement on effectue une réaction d'O-acylation selon les méthodes habituelles.

L'intermédiaire (VII') ainsi obtenu est déprotégé par hydrolyse acide pour conduire au composé (VIII), étant entendu que lorsque R_1 représente un ω -hydroxy(C_2 - C_4)alkylène et que l'hydroxyle est protégé, ce groupe protecteur est conservé dans ces conditions opératoires.

5 On prépare ensuite le mésylate (IX) pour le substituer par une amine secondaire cyclique de formule (X) ou (XI) ou par une amine tertiaire cyclique de formule (XII). On obtient finalement après déprotections éventuelles des groupes hydroxyles ou du groupe amino, les composés (I) selon l'invention.

10 Lorsqu'on fait réagir, selon une variante du procédé, le composé (XIII) avec l'un des composés (III), (IV), (V) ou (VI), le produit obtenu peut soit représenter le produit final, soit posséder un ou plusieurs groupes protecteurs. Dans ce dernier cas, les groupes O-protecteurs et/ou les groupes N-protecteurs sont éventuellement hydrolysés selon les méthodes habituelles.

Les produits de formule (I) ainsi obtenus sont :

15 - soit isolés sous forme de base libre ou de sel, selon les techniques classiques, lorsque Am représente Am_1 ou Am_2 ,

- soit, lorsque Am représente Am_3 , on isole le produit ainsi obtenu ou bien, éventuellement on échange l'anion méthanesulfonate du sel quaternaire ainsi obtenu avec un autre anion pharmaceutiquement acceptable.

20 Lorsque le composé de formule (I) dans laquelle Am représente Am_1 ou Am_2 est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un alcool tel que l'isopropanol, avec une solution de l'acide choisi dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.
25 Ainsi, on prépare par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le naphthalène-2 sulfonate.

A la fin de la réaction, les composés de formule (I) dans laquelle Am représente Am_1 ou Am_2 peuvent être isolés sous forme d'un de leurs sels, par exemple le
30 chlorhydrate, ou l'oxalate ; dans ce cas, s'il est nécessaire, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou la triéthylamine ou avec un carbonate ou bicarbonate alcalin, tel que le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

L'anion méthanesulfonate issu de la réaction entre l'amine tertiaire de formule
35 (XII) et le dérivé méthanesulfonyloxy de formule (IX) peut être échangé, in situ ou après isolement du composé de formule (I) dans laquelle Am représente un groupe

Am₃ dans lequel A[⊖] est l'ion méthanesulfonate, par un autre anion A[⊖], selon les méthodes conventionnelles, par exemple par échange en solution avec une solution saturée de chlorure de sodium ou avec une solution d'acide chlorhydrique lorsque A[⊖] représente un anion chlorure ou par échange de l'anion par élution du composé (I) sur une résine échangeuse d'ion, par exemple l'Amberlite IRA68[®] ou Duolite A375[®].

Les sels d'ammonium quaternaires formés avec l'azote de la pipéridine sont préparés par réaction des bases libres des composés de formule (I) dans laquelle Am représente Am₁, pour lesquelles les fonctions aminées autres, éventuellement présentes sont N-protégées par un groupe N-protecteur habituel, tel que par exemple le *tert*-butoxycarbonyle, avec un excès d'agent alkylant de formule :



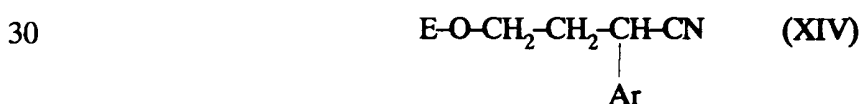
dans lequel A est tel que défini précédemment pour (I), de préférence un chlorure ou un iodure et Q est tel que défini précédemment pour (I) et on chauffe le mélange réactionnel dans un solvant, par exemple le dichlorométhane, le chloroforme, l'acétone ou l'acétonitrile, à une température comprise entre la température ambiante et le reflux pendant une à plusieurs heures pour obtenir après traitement selon les méthodes habituelles et après déprotection éventuelle, un mélange des isomères axiaux et équatoriaux des sels d'ammonium quaternaires.

De préférence, A[⊖] représente un iodure qui peut être échangé par un autre anion ou par un anion pharmacologiquement acceptable, par exemple un chlorure, par élution du composé (I) sur une résine échangeuse d'ion, par exemple l'Amberlite IRA68[®] ou Duolite A375[®].

Les isomères sont séparés selon les méthodes habituelles, par exemple par chromatographie ou par recristallisation.

La résolution des mélanges racémiques (I) permet d'isoler les énantiomères.

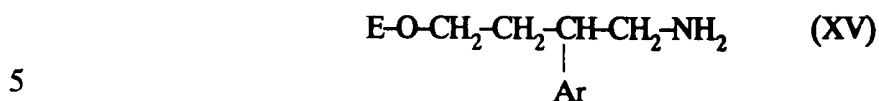
Les composés de départ de formule (II) sont préparés à partir de nitriles de formule :



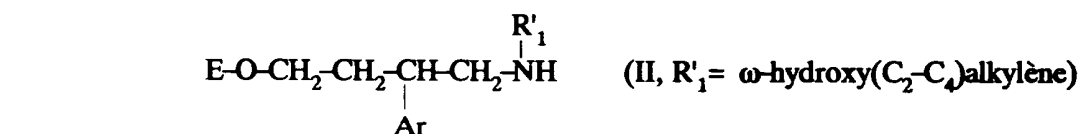
dans laquelle E et Ar sont tels que définis ci-dessus, par réduction puis substitution de l'amine obtenue.

La réduction des nitriles de formule (XIV) s'effectue par hydrogénation dans un alcanol tel que l'éthanol, en présence d'un catalyseur tel que par exemple le nickel de

Raney[®] et on obtient, après isolation selon les méthodes classiques, l'amine primaire de formule :



Pour préparer un composé de formule (II) dans laquelle R'₁ représente un groupe ω-hydroxy(C₂-C₄)alkylène, on traite l'amine (XV) par le chlorure d'éthyloxalyle, par l'hémimalonate d'éthyle ou par l'hémisuccinate d'éthyle par exemple et on obtient les dérivés N-acylés correspondants. Les groupes carbonyles sont alors réduits selon les méthodes habituelles, telles que l'action d'un agent réducteur comme par exemple un hydrure métallique, tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium ou par un hydrure du bore, tel que le diméthylsulfure de borane. La réduction est réalisée dans un solvant, tel que le tétrahydrofurane ou le toluène à une température comprise entre la température ambiante et 60°C. L'amine ainsi obtenue de formule :



est isolée selon les méthodes habituelles.

De façon particulière on peut utiliser la réaction de l'acide glycolique avec l'amine (XV), en présence de BOP et de triéthylamine, pour obtenir le dérivé N-acylé correspondant qui, après réduction du groupe carbonyle, permet d'obtenir un composé de formule (II) dans laquelle R'₁ représente un groupe 2-hydroxyéthyle.

Lorsque le groupe ω-hydroxy(C₂-C₄)alkylène constitue le groupe R₁ du composé final de formule (I), il est nécessaire de protéger, la fonction hydroxyle. Cette étape de protection peut s'effectuer de manière classique soit au niveau du composé (II), soit au niveau du composé (VII), en utilisant un groupe O-protecteur qui ne sera pas hydrolysé lors de la déprotection du groupe E (étape 3).

Pour préparer un composé de formule (II) dans laquelle R'₁ représente un groupe ω-(C₁-C₄)alcoxy(C₂-C₄)alkylène, on fait réagir l'amine (XV) avec un acide ω-(C₁-C₄)alcoxy(C₂-C₄)alcanoïque, en présence de BOP et d'une base telle que la triéthylamine, puis on réduit le groupe carbonyle du dérivé N-acylé obtenu intermédiairement.

Pour préparer un composé de formule (II) dans laquelle R₁ représente un ω-alcoxycarbonyl(C₂-C₄)alkylène, on fait réagir l'amine (XV) avec un ω-halogéno(C₂-C₄)alkylèncarboxylate de (C₁-C₄) alkyle tel que par exemple le 3-bromopropionate d'éthyle, le 4-bromobutyrate d'éthyle ou le 5-bromoalérate d'éthyle.

5 L'hydrolyse des composés de formule (II) dans laquelle R₁ représente un ω-(C₁-C₄)alcoxycarbonyl(C₂-C₄)alkylène conduit, selon les méthodes classiques, aux composés de formule (II) dans laquelle R₁ représente un ω-carboxy(C₂-C₄)alkylène.

Pour préparer un composé de formule (II) dans laquelle R₁ représente un ω-alkylthio(C₂-C₄)alkylène, on fait réagir l'amine (XV) avec un ω-halogéno(C₂-C₄)alkylènthioalkyle(C₁-C₄) tel que par exemple le 2-chloro-1-méthylthioéthane.

10 Les nitriles de formule (XIV) sont préparés à partir de nitriles commerciaux ou connus de formule :

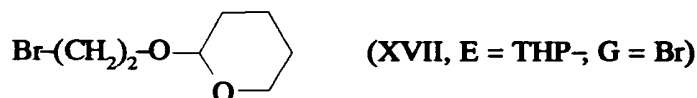


par alkylation avec un composé de formule :

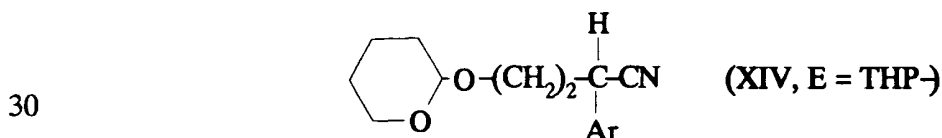


dans laquelle E est tel que défini ci-dessus et G est un atome d'halogène, par exemple le brome.

De préférence, la synthèse des nitriles de formule (XIV) où E est un groupe tétrahydropyran-2-yle est réalisé à partir d'un dérivé tétrahydropyranyloxy obtenu par réaction entre un alcanol de formule Br-(CH₂)₂-OH et le 3,4-dihydro-2H-pyrane pour conduire au composé :

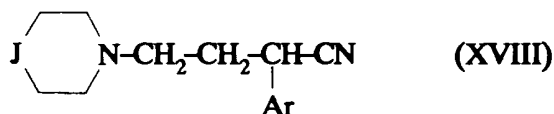


25 qui est ensuite mis en réaction, en présence d'hydrure alcalin avec le dérivé acétonitrile (XVI) pour préparer l'intermédiaire,



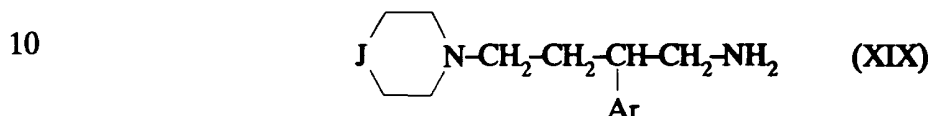
Les composés de départ de formule (XIII) sont préparés à partir des nitriles de formule :

35



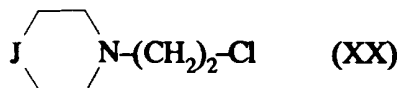
5 dans laquelle J et Ar sont tels que définis précédemment, par réduction puis substitution de l'amine obtenue.

La réduction des nitriles (XVIII) s'effectue selon le procédé décrit précédemment pour la préparation des composés de formule (II). On obtient l'amine primaire de formule :



15 La substitution de l'amine primaire (XIX) par le groupe R₁ s'effectue en utilisant les mêmes procédés que ceux décrits précédemment pour la préparation des composés de formule (II). Dans le cas particulier où R₁ est un ω-hydroxy(C₂-C₄)alkylène, éventuellement après protection de l'amine secondaire obtenue, on effectue une O-acylation, puis après déprotection de l'amine, on obtient un composé de formule (XIII) dans laquelle R₁ est un ω-(C₁-C₄)alkylcarbonyloxy(C₂-C₄)alkylène ou un ω-benzoyloxy(C₂-C₄)alkylène.

20 La synthèse des nitriles de formule (XVIII) est effectuée selon des méthodes connues en mettant en réaction sur des dérivés chlorés de formule :

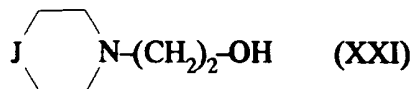


25 un dérivé nitrile de formule :

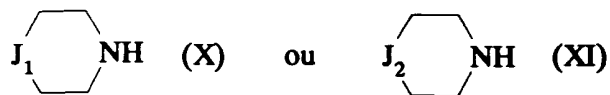


en présence d'amidure de sodium dans un solvant tel que le toluène à des températures comprises entre 30 et 80°C.

30 Le dérivé chloré (XX) est préparé par action d'un réactif chlorant tel que par exemple le chlorure de thionyle sur le dérivé hydroxylé de formule :



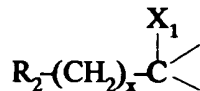
35 lui-même préparé à partir de l'amine de formule :



sur laquelle on fait réagir, l'oxyde d'éthylène étant entendu que lorsque J_1 représente le

5

groupe :



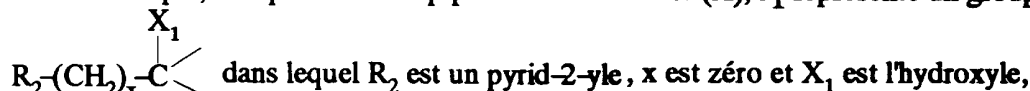
où X_1 est un hydroxyle ou un amino, ces groupes peuvent être protégés.

10

Les pipéridines de formule (X) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans EP-A-0428434, EP-A-0474561, EP-A-0515240 et EP-A-559438.

Par exemple, lorsque dans une pipéridine de formule (X), J_1 représente un groupe

15



on fait réagir la 2-bromopyridine sur la N-benzyl-4-pipéridone dans un solvant en présence de butyllithium pour préparer la N-benzyl-4-hydroxy-4-(pyrid-2-yle)-pipéridine.

20

Les composés de formule (X) dans laquelle X_1 représente un hydroxyle et qui portent un groupe protecteur sur l'azote de la pipéridine, peuvent subir une réaction de Ritter par action de l'acétonitrile pour préparer les composés de formule (X) dans laquelle X_1 est un acétamido.

25

Par hydrolyse en milieu acide, on prépare ensuite les composés de formule (X) dans laquelle X_1 est un amino. Eventuellement, on peut effectuer la substitution du groupe amino par un groupe $\text{R}'_3 = \text{alkyle en C}_1\text{--C}_4$. Par action d'un dérivé fonctionnel d'un acide R_4COOH , on prépare les composés de formule (X) dans laquelle X_1 est le groupe R_4CONR_3 .

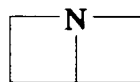
30

Les pipérazines de formule (XI) sont connues ou préparées par des méthodes connues, telles que celles décrites dans EP-A-0474561.

Les amines de formule (XII) sont celles décrites dans la littérature, par exemple celles citées ci-après :

(a') 1-azabicyclo[2.2.0]hexane préparé selon C.A. Grob et al., Helv. Chim. Acta, 1964; (47), 8, 2145-55.

35

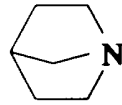


(b') 1-azabicyclo[3.1.0]hexane préparé selon A.L. Logothetis, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, (87), 4, 749-754.



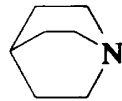
5

(c') 1-azabicyclo[2.2.1]heptane préparé selon Gassman et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, (90), 5, 1355-6.



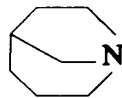
10

(d') 1-azabicyclo[2.2.2]octane ou quinuclidine.



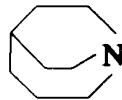
(e') 1-azabicyclo[3.2.1]octane préparé selon B. Thill et al., *J. Org. Chem.*, 1968, (33), 12, 4376-80.

15



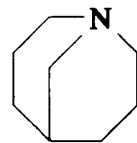
(f') 1-azabicyclo[3.2.2]nonane préparé selon C. Ruggles et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, (110), 17, 5692-8.

20



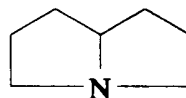
(g') 1-azabicyclo[3.3.1]nonane préparé selon S. Miyano et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1988, 5, 1057-63.

25



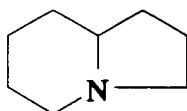
(h') hexahydro 1H-pyrrolizine-4 préparée selon P. Edwards et al., *Tetrahedron Letters*, 1984, (25), 9, 939-42.

30

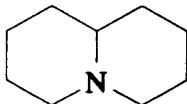


(i') octahydro indolizine-4 préparée selon J. Chastanet et al., *J. Org. Chem.*, 1985, (50), 16, 2910-14.

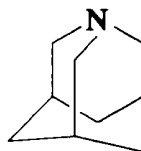
35



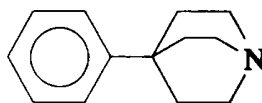
5 (j') octahydro 2H-quinolizine-5 préparée selon P. Edwards et al., Tetrahedron Letters, 1984, (25), 9, 939-42.



10 (k') 1-azatricyclo[3.3.1.1.3.7]décane, ou 1-azaadamantane, préparée selon Y. Bubnov et al., J. Organomet. Chem., 1991, 412 (1-2), 1-8.



15 (l') 4-phényl-1-azabicyclo[2.2.2]octane, ou phényl-4 quinuclidine, préparé selon T. Perrine, J. Org. Chem., 1957, 22, 1484-1489.

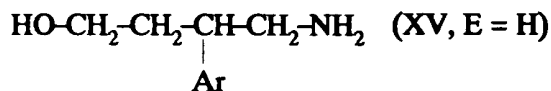


20

La résolution des mélanges racémiques (I) permet d'isoler les énantiomères (I*).

Il est cependant préférable d'effectuer le dédoublement des racémiques sur les aminoalcools intermédiaires de formule :

25



susceptibles de donner des sels avec des acides optiquement actifs.

30

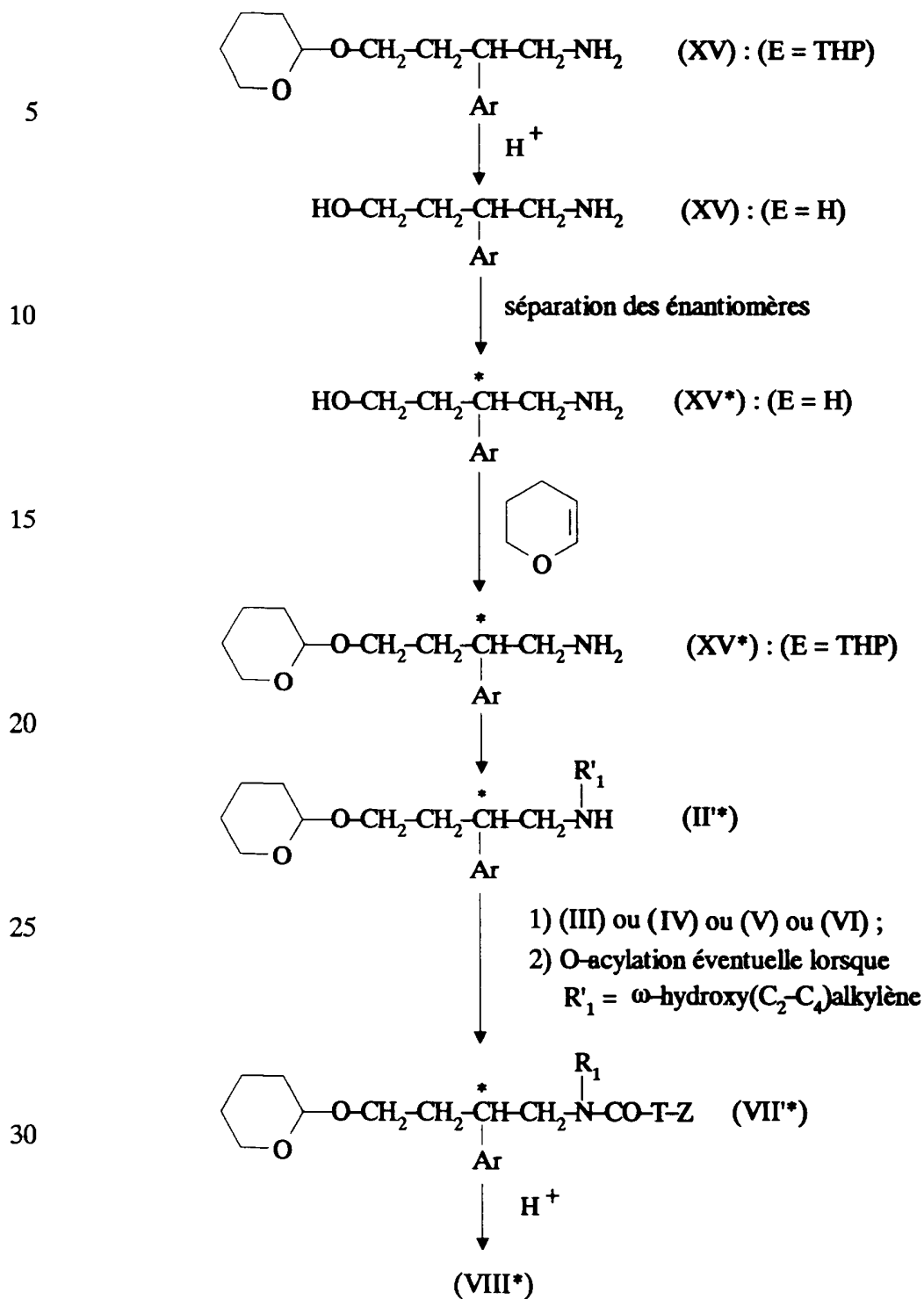
Les aminoalcools (XV, E = H) s'obtiennent à partir des composés (XV*, E = THP) après déprotection par hydrolyse en milieu acide.

Les énantiomères (XV*, E = H) sont alors séparés par des méthodes classiques telles que celles décrites dans EP-A-0428434 et EP-A-0474561.

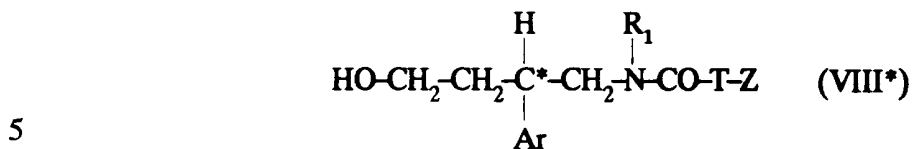
35

La préparation des composés de formule (VIII*) optiquement purs est illustrée dans le SCHEMA 2 ci-après où "*" signifie que l'atome de carbone ainsi marqué est de configuration (+) ou (-) déterminée.

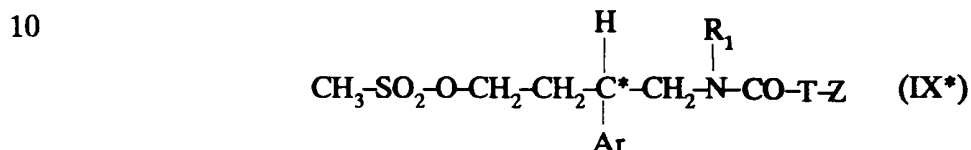
SCHEMA 2



Le composé ainsi obtenu de formule :



est alors soumis à l'action du chlorure de méthanesulfonyle pour conduire au dérivé (IX*) optiquement pur de formule :



15 Les produits de formule (I) dans laquelle T représente un groupe hydroxyméthylène, alcoxyméthylène en C₁-C₄, possèdent deux centres d'asymétrie. Dans ce cas, les diastéréoisomères et les isomères purs peuvent être préparés par réaction de l'aminoalcool optiquement pur (II*, E = H) et de l'acide HO-CO-T''-Ar soit optiquement pur, soit racémique, dans lequel T'' représente un groupe

20 hydroxyméthylène ou un groupe alcoxyméthylène en C₁-C₄.
La réaction du mésylate (IX*) avec un composé de formule (X) ou un composé de formule (XI) ou un composé de formule (XII), selon les conditions décrites pour l'obtention de (I) ci-dessus, permet la préparation des composés (I*), après déprotections éventuelles, et transformation éventuelle des produits ainsi obtenus en un

25 de leurs sels
Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène ou de carbone ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans

30 des essais biochimiques en tant que ligand de récepteurs.
Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais biochimiques.

Certains composés (I) et (I*) et leurs sels ont montré des propriétés antagonistes de la liaison de la Substance P dans des essais réalisés sur des membranes de cortex de rat et de cellules lymphoblastiques IM9, selon M.A. Cascieri et al., J. Biol. Chem., 1983, 258, 5158-5164 et D.D. Paya et al., J. Immunol., 1984, 133, 3260-3265.

35

Certains composés et leurs sels ont montré des propriétés antagonistes de la NKA dans des essais réalisés sur des membranes de duodénum de rat, selon L. Bergstrom et al., J. Immunol., 1987, 32, 764-771.

5 Les composés qui se sont révélés être de puissants antagonistes de la Substance P inhibent la fixation de celle-ci à son récepteur avec une constante d'inhibition (K_i) comprise entre 10^{-8} M et 10^{-10} M dans les différents essais biochimiques réalisés.

Les composés qui se sont révélés être de puissants antagonistes de la Neurokinine A inhibent la fixation de celle-ci à son récepteur avec une constante d'inhibition (K_i) comprise entre 10^{-8} M et 10^{-10} M dans les différents essais biochimiques réalisés.

10 Les composés de la présente invention sont notamment des principes actifs de compositions pharmaceutiques, dont la toxicité est compatible avec leur utilisation en tant que médicaments.

15 Les composés de formule (I) ci-dessus peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg par jour selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

20 Pour leur utilisation comme médicaments, les composés de formule (I) sont généralement administrés en unité de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

25 Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I).

30 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes
35 d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluorométhane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,5 à 1000 mg de

principe actif, de préférence de 2,5 à 250 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à traiter des troubles physiologiques associés à un excès de tachykinines, notamment de Substance P et toutes les pathologies neurokinine-dépendantes du système respiratoire, gastro-intestinal, urinaire, immunitaire, cardiovasculaire et du système nerveux central ainsi que la douleur et la migraine.

Par exemple et de manière non limitative :

- douleurs aiguës et chroniques liées par exemple à la migraine, aux douleurs du cancéreux et de l'angineux, aux processus inflammatoires chroniques tels que l'ostéoarthrite et l'arthrite rhumatoïde,

- les inflammations telles que les maladies respiratoires chroniques obstructives, l'asthme, les allergies, les rhinites, l'hypersensibilité par exemple pollens et acariens, arthrites rhumatoïdes, ostéoarthrites, psoriasis, colites ulcéraives, maladie de Crohn, inflammation des intestins (colon irritable), prostatite, vessie neurologique, cystite, urérite, néphrite,

- les maladies du système immunitaire liées à la suppression ou à la stimulation des fonctions des cellules immunes par exemple l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, la maladie de Crohn, la diabète, le lupus,

- les maladies du système nerveux central telles que l'anxiété, la dépression, la psychose, la schizophrénie, la manie, la démence, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la drogue-dépendance, le syndrome de Down et la chorée d'Huntington ainsi que les maladies neurodégénératives,

- les maladies du système gastro-intestinal telles que nausées, colon irritable, ulcères gastriques et duodénaux, diarrhées, hypersécrétions,

- les maladies du système cardiovasculaire telles que l'hypertension, les aspects vasculaires de la migraine, les oedèmes, la thrombose, l'angine de poitrine et les spasmes vasculaires.

La présente invention inclut aussi une méthode pour traiter lesdites affections aux doses indiquées ci-dessus.

Dans les Préparations et dans les exemples on utilise les abréviations suivantes :

EtOH : éthanol

MeOH : méthanol

Ether : éther diéthylique

Ether iso : éther diisopropylique

DMF : diméthylformamide

AcOEt : acétate d'éthyle

DCM : dichlorométhane

THF : tétrahydrofurane

5 NaOH : soude

iPr : isopropyle

TA : température ambiante

F : point de fusion

RMN : résonance magnétique nucléaire.

10 s : singulet

se : singulet élargi

d : doublet

td : triplet dédoublé

sept : septuplet

15 m : massif

PREPARATIONS.

Préparation 1

Acide 3-isopropoxyphénylacétique.

a) Ester éthylique de l'acide 3-hydroxyphénylacétique.

20 On chauffe à reflux pendant une nuit un mélange de 55 g d'acide 3-hydroxyphénylacétique dans 400 ml d'EtOH absolu et quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. On évapore sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'éther, lave à l'eau, par une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium, sèche sur sulfate de magnésium et évapore sous vide le solvant. On obtient 58 g du produit attendu, sous forme d'huile, qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

b) Ester éthylique de l'acide 3-isopropoxyphénylacétique.

25 On chauffe à 80–100°C pendant 8 heures un mélange de 58 g du composé obtenu à l'étape précédente, 88 g de carbonate de potassium et 108 g de 2-iodopropane dans 300 ml de DMF. On évapore sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à 30 l'AcOEt, lave par une solution à 10 % de carbonate de potassium, sèche sur sulfate de magnésium et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice, en éluant par du DCM. On obtient 61 g du produit attendu, sous forme d'huile, qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

c) Acide 3-isopropoxyphénylacétique.

35 On chauffe à reflux pendant 2 heures un mélange de 31 g du composé obtenu à l'étape précédente, 20 g de NaOH dans 400 ml d'EtOH. On évapore sous vide le

mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, acidifie par ajout d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 1, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore sous vide le solvant. On obtient 27 g du produit attendu, F = 33–35°C.

Préparation 2

5 2-(3,4-Difluorophényl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)butylamine.

a) 2-(3,4-difluorophényl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)butanenitrile.

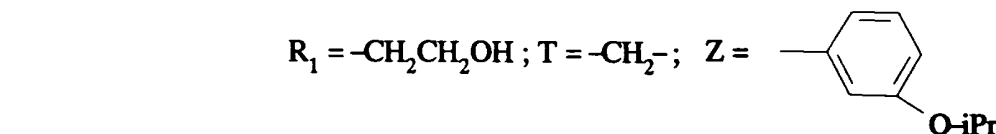
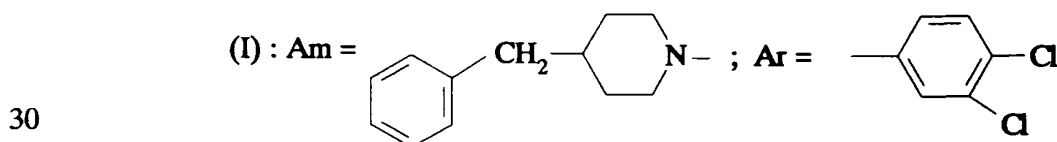
A une solution de 2,5 g de 3,4-difluorophénylacétonitrile dans 250 ml de THF, on ajoute, par portions, 6,53 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile et laisse 3 heures sous agitation à TA. On refroidit à -20°C, ajoute, goutte à goutte, une solution de 34,1 g de 1-bromo-2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthane dans 70 ml de THF et laisse 10 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On évapore sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu dans l'éther, lave à l'eau, par une solution tampon pH = 4, à l'eau, par une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur silice en 15 éluant par du toluène. On obtient 15 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

b) 2-(3,4-difluorophényl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)butylamine.

On hydrogène à TA et à pression atmosphérique, un mélange de 15 g du composé obtenu à l'étape précédente, du nickel de Raney[®] (10 % de la quantité de nitrile de 20 départ) dans 200 ml d'EtOH absolu et 30 ml d'ammoniaque concentré. On filtre le catalyseur sur Céelite[®] et évapore sous vide le filtrat. On reprend le résidu à l'éther, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On obtient 14 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'EXEMPLE 4, étape A.

EXEMPLE 1

25 Chlorhydrate de N-[4-(4-benzylpipérid-1-yl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-(2-hydroxyéthyl)-(3-isopropoxyphényl)acétamide, hémihydrate.



A) N-[4-(4-Benzylpipérid-1-yl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]glycolamide.

A une solution de 14,3 g de dichlorohydrate de 4-(4-benzylpipérid-1-yl)-2-(3,4-dichlorophényl)butylamine (préparée dans EP-A-428434), 2,52 g d'acide glycolique, 9 g de triéthylamine dans 150 ml de DCM, on ajoute 13,26 g de BOP et laisse 1 heure sous agitation à TA. On évapore sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide le solvant. On obtient 13,5 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

5

B) N-[4-(4-Benzylpipérid-1-yl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]tétrahydropyran-2-yloxy-acétamide.

10

On acidifie à pH = 1 une solution de 14 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de DCM, par ajout d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther. Puis on ajoute une solution de 2,8 g de 3,4-dihydro-2H-pyrane dans 20 ml de DCM et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre de moitié le mélange réactionnel, lave par une solution à 10 % de NaOH, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/2 ; v/v). On obtient 6 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

15

C) N-[2-(tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]-4-(4-benzylpipérid-1-yl)-2-(3,4-dichloro-phényl)butylamine.

20

On chauffe à 60°C une suspension de 1,3 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 50 ml de THF et ajoute, goutte à goutte, une solution de 6 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de THF. On chauffe 3 heures à reflux puis après refroidissement, on hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 1 ml d'eau, puis 1 ml de NaOH 3N et 3 ml d'eau. On filtre les sels minéraux et évapore sous vide le filtrat. On obtient 4,5 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

25

D) N-[4-(4-Benzylpipérid-1-yl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-[2-tétrahydropyran-2-yloxy)éthyl]-(3-isopropoxyphényl)acétamide.

A un mélange de 4,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1 g de triéthylamine, 1,94 g d'acide 3-isopropoxyphénylacétique dans 100 ml de DCM, on ajoute 4,42 g de BOP. Puis on laisse 1 heure sous agitation à TA et évapore sous vide. On reprend le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/2,5 ; v/v). On obtient 3,2 g du produit attendu.

30

35

E) Chlorhydrate de N-[4-(4-benzylpipérid-1-yl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-(2-hydroxyéthyl)-(3-isopropoxyphényl)acétamide, hémihydrate.

On acidifie à pH = 1 une solution de 3,2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de MeOH par ajout d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther. On laisse 1 heure sous agitation à TA et évapore sous vide. On reprend le résidu à l'eau, neutralise par ajout d'une solution à 10 % de NaOH, extrait à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans du DCM, acidifie jusqu'à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et évapore sous vide. On obtient 2,5 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/Pentane.

Spectre de RMN à 200 Mhz dans DMSO.

1,3 ppm : d : 6 H

1,4 ppm : m : 7 H

2,5 à 3,8 ppm : m : 17 H

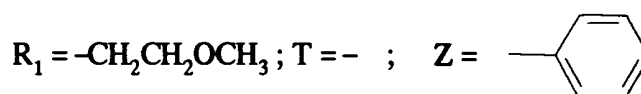
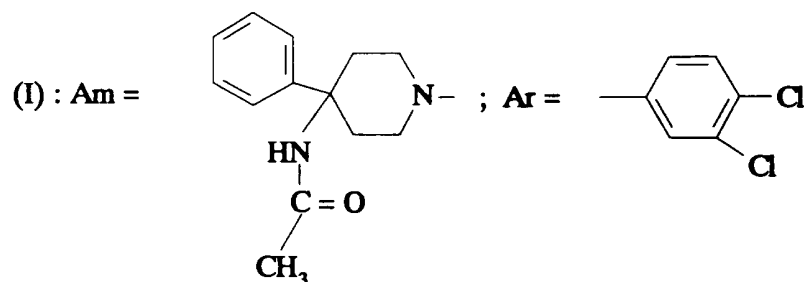
4,6 ppm : sept : 1 H

4,7 à 5,05 ppm : td : 1 H

6,5 à 7,9 : m : 12 H

10,4 ppm : se : 1 H

EXEMPLE 2 Chlorhydrate de N-[4-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-(2-méthoxyéthyl)benzamide, dihydrate.



A) N-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)butyl]méthoxyacétamide.

On refroidit à 0°C un mélange de 8,6 g de 2-(3,4-dichlorophényl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)butylamine (décrite dans EP-A-0474561), 2,46 g d'acide méthoxyacétique, 5,5 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM, on ajoute 14,5 g de BOP

et on laisse 1 heure sous agitation. Après évaporation sous vide du mélange réactionnel, on reprend le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1 ; v/v). On obtient 7,5 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

5

B) N-(2-méthoxyéthyl)-2-(3,4-dichlorophényl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)-butylamine.

On chauffe à reflux une suspension de 1,5 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 30 ml de THF et ajoute goutte à goutte une solution de 7,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml de THF. On laisse 3 heures au reflux sous agitation puis, après refroidissement, on hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 1 ml d'eau. On filtre les sels minéraux et évapore sous vide le filtrat. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1,5 ; v/v). On obtient 4,1 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

10

15

C) N-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)butyl]-N-(2-méthoxyéthyl)-benzamide.

A une solution de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,7 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM, on ajoute 0,745 g de chlorure de benzoyle et on laisse 1 heure sous agitation à TA. On évapore sous vide, reprend le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (100/0,5 ; v/v) jusqu'à (100/1 ; v/v). On obtient 2,2 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

20

D) N-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-hydroxybutyl]-N-(2-méthoxyéthyl)benzamide.

25

On acidifie à pH = 1 une solution de 2,2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de MeOH par ajout d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et laisse 1 heure sous agitation à TA. On évapore sous vide, reprend le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,6 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

30

E) N-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-méthanesulfonyloxybutyl]-N-(2-méthoxyéthyl)-benzamide.

A une solution de 1,6 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,5 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM on ajoute 0,555 g de chlorure de méthanesulfonyle et on laisse 30 minutes sous agitation à TA. On évapore sous vide, reprend le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide le solvant. On obtient 1 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

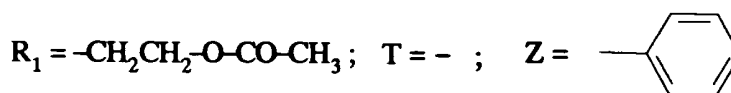
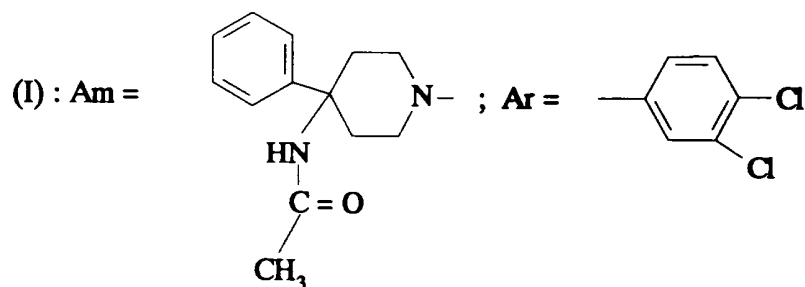
35

F) Chlorhydrate de N-[4-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-(2-méthoxyéthyl)benzamide, dihydrate.

On chauffe au reflux pendant 5 heures un mélange de 1,9 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,7 g de paratoluènesulfonate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine, 2,8 g de carbonate de potassium dans 20 ml d'acétonitrile et 20 ml de DMF. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/3 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans du DCM, acidifie jusqu'à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et évapore sous vide. On obtient 1,4 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther, F = 139-142°C.

EXEMPLE 3

Chlorhydrate de N-[4-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-(2-acétoxyéthyl)benzamide, hémihydrate.



A) Ester éthylique de l'acide N-[3,4-dichlorophényl]-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)butyl]oxamique.

On refroidit à 0°C un mélange de 19 g de 2-(3,4-dichlorophényl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)butylamine, 7 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM, puis on ajoute goutte à goutte, 8,2 g de chlorure d'éthyloxyalyle et laisse 30 minutes sous agitation en laissant remonter la température à TA. Après évaporation sous vide, on reprend le résidu à l'éther, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1 ; v/v). On obtient 16 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

B) N-(2-hydroxyéthyl)-2-(3,4-dichlorophényl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)butylamine.

On chauffe à 60°C une suspension de 1,7 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 60 ml de THF et ajoute, goutte à goutte, une solution de 16 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 40 ml de THF. On laisse 4 heures au reflux sous agitation puis, après refroidissement, on hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 2 ml d'eau, puis 2 ml de NaOH 3N et 6 ml d'eau. On filtre les sels minéraux et évapore sous vide le filtrat. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/5 ; v/v). On obtient 7,5 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

C) N-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)butyl]-N-(2-hydroxyéthyl)benzamide.

On refroidit à 0°C un mélange de 2,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,843 g d'acide benzoïque, 1,4 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM et ajoute 3,7 g de BOP. On laisse 1 heure sous agitation et évapore sous vide. On reprend le résidu à l'éther, lave à l'eau, par une solution tampon pH = 4, à l'eau, puis sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1,5 ; v/v). On obtient 1,2 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

D) N-(2-acétoxyéthyl)-N-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-hydroxybutyl]benzamide.

A une solution de 1,2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,3 g de triéthylamine dans 30 ml de DCM, on ajoute 0,255 g de chlorure d'acétyle et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On évapore sous vide, reprend le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On reprend le résidu dans 20 ml de MeOH, ajoute 0,06 g de paratoluènesulfonate de pyridinium, laisse une nuit sous agitation à TA puis 30 minutes à reflux. On évapore sous vide, reprend le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On obtient 0,7 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

E) N-(2-acétoxyéthyl)-N-[2-(3,4-dichlorophényl)-4-méthanesulfonyloxybutyl]-benzamide.

A une solution de 0,7 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,180 g de triéthylamine dans 30 ml de DCM, on ajoute 0,206 g de chlorure de méthanesulfonyle et on laisse 30 minutes sous agitation à TA. On évapore sous vide, reprend le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On obtient 0,72 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

F) Chlorhydrate de N-[4-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)-2-(3,4-A) dichlorophényl]-butyl]-N-(2-acétoxyéthyl)benzamide, hémihydrate.

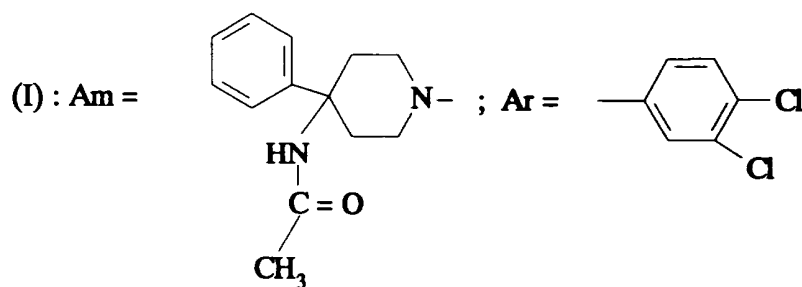
On chauffe à 80°C pendant 3 heures un mélange de 0,72 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,76 g de 4-acétamido-4-phénylpipéridine dans 2 ml de DMF.

5 Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, filtre le précipité formé et lave à l'eau. On reprend le solide dans l'AcOEt, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (100/1,5 ; v/v) jusqu'à (10/5 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans du DCM, acidifie jusqu'à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et évapore sous vide. On obtient 0,4 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange DCM/éther, F = 136-138°C.

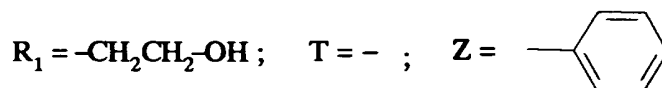
EXEMPLE 4

Chlorhydrate de N-[4-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)-2-(3,4-dichloro-phényl)butyl]-N-(2-hydroxyéthyl)benzamide, sesquihydrate.

15



20



25

On agite à TA pendant 1 heure un mélange de 0,2 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 3, et 0,02 g d'hydroxyde de lithium monohydrate dans 10 ml de MeOH. On évapore sous vide, reprend le résidu au DCM, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/5 ; v/v) puis (100/10 ; v/v). On reprend le produit obtenu dans du DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et évapore sous vide. On obtient 0,07 g du produit attendu, F = 177-186°C.

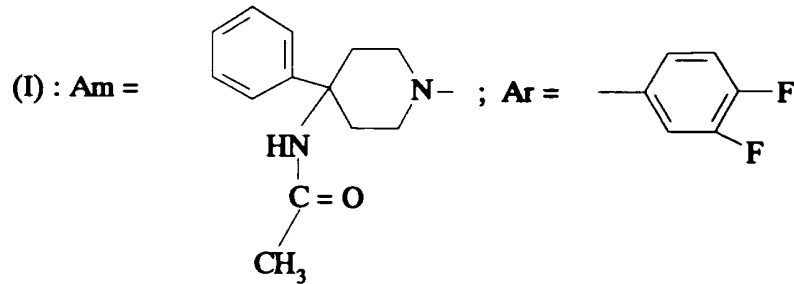
30

35

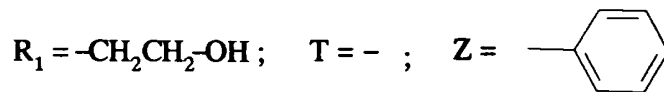
EXEMPLE 5

Chlorhydrate de N-[4-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)-2-(3,4-difluorophényl)butyl]-N-(2-hydroxyéthyl)benzamide.

5



10



15

A) Ester éthylique de l'acide N-[2-(3,4-difluorophényl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)-butyl]oxamique.

On refroidit à 0°C un mélange de 14 g du composé obtenu à la Préparation 2, 5,94 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM et ajoute 6,69 g du chlorure d'éthyloxalyle. On laisse 30 minutes sous agitation en laissant remonter la température à TA puis évapore sous vide. On reprend le résidu à l'éther, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1 ; v/v). On obtient 16,5 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

20

B) N-(2-hydroxyéthyl)-2-(3,4-difluorophényl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)-butylamine.

On chauffe à reflux une suspension de 6,3 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 180 ml de THF et ajoute, goutte à goutte, une solution de 16,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de THF. On laisse 18 heures à reflux sous agitation puis après refroidissement on hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 6 ml d'eau, puis 6 ml de NaOH 4N et 18 ml d'eau. On filtre les sels minéraux sur Célite® et évapore sous vide le filtrat. On reprend le résidu au DCM, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On obtient 5,5 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

30

C) N-(2-benzoyloxyéthyl)-N-[2-(3,4-difluorophényl)-4-(tétrahydropyran-2-yloxy)butyl]-benzamide.

35

On refroidit à 0°C un mélange de 3,2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 2,56 g de triéthylamine dans 50 ml de DCM et ajoute goutte à goutte une solution de 2,73 g de chlorure de benzoyle dans 50 ml de DCM. On laisse 1 heure sous agitation en laissant remonter la température à TA et évapore sous vide. On reprend le résidu à

5

l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur silice en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/1 ; v/v). On obtient 5 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

10

D) N-(2-benzoyloxyéthyl)-N-[2-(3,4-difluorophényl)-4-hydroxybutyl]benzamide.

A une solution de 5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 60 ml de MeOH, on ajoute 0,230 g de paratoluènesulfonate de pyridinium et chauffe 30 minutes à reflux. On évapore sous vide, reprend le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On obtient 4 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

15

E) N-(2-benzoyloxyéthyl)-N-[2-(3,4-difluorophényl)-4-méthanesulfonyloxybutyl]-benzamide.

A un mélange de 4 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,16 g de triéthylamine dans 40 ml de DCM, on ajoute une solution de 1,11 g de chlorure de méthanesulfonyle dans 40 ml de DCM. On laisse 30 minutes sous agitation à TA et évapore sous vide. On reprend le résidu à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On obtient 4 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

20

F) N-[4-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)-2-(3,4-difluorophényl)butyl]-N-(2-benzoyloxyéthyl)benzamide.

25

On chauffe à 80°C pendant 4 heures un mélange de 2,2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1,77 g de paratoluènesulfonate de 4-acétamido-4-phénylpipéridine, 2,29 g de carbonate de potassium dans 15 ml d'acétonitrile et 2 ml de DMF. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel dans de l'eau glacée, extrait à l'AcOEt, lave à l'eau, par une solution saturée de chlorure de sodium et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (100/2 ; v/v). On obtient 1,7 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

30

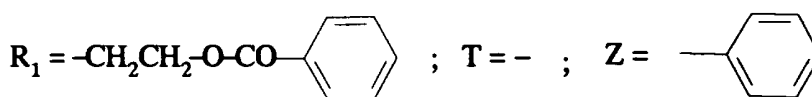
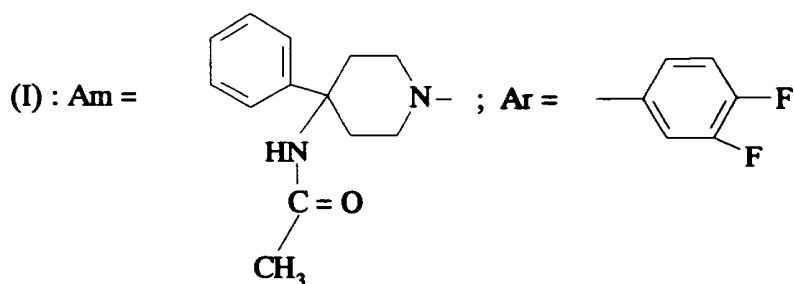
G) Chlorhydrate de N-[4-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)-2-(3,4-difluorophényl)butyl]-N-(2-hydroxyéthyl)benzamide.

35

A une solution de 1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de MeOH, on ajoute 0,067 g de NaOH et laisse 1 heure 30 minutes sous agitation à TA. On évapore sous vide, reprend le résidu au DCM, lave à l'eau, par une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et évapore sous vide. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange DCM/MeOH (95/5 ; v/v). On reprend le résidu dans du DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et évapore sous vide. On obtient 0,52 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange pentane/éther, F = 184–186°C.

EXEMPLE 6

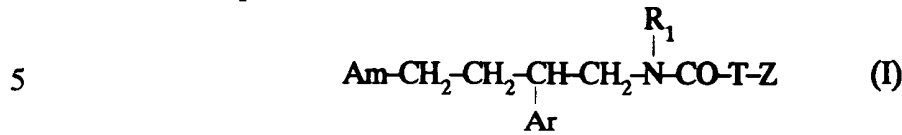
Chlorhydrate de N-[4-(4-acétamido-4-phénylpipérid-1-yl)-2-(3,4-difluorophényl)butyl]-N-(2-benzoyloxyéthyl)benzamide.



A une solution de 0,7 g du composé obtenu à l'EXEMPLE 5, étape F dans du DCM, on ajoute jusqu'à pH = 1, une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther et on évapore sous vide. On obtient 0,24 g du produit attendu après cristallisation dans le mélange pentane/éther, F = 148–150°C.

REVENDEICATIONS

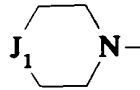
1. Composé de formule :



dans laquelle :

- Am représente :

10 i- soit un groupe Am₁ de formule :



15 dans laquelle J₁ représente :

i₁- soit un groupe R₂-CH = C

20 dans lequel R₂ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄, un alkyle en C₁-C₄, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un pyridyle ; un thiényle ; un pyrimidyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un alkyle en C₁-C₄ ;

25 i₂- soit un groupe R₂-C(=O)-CH-

dans lequel R₂ est tel que défini ci-dessus ;

i₃- soit un groupe R₂-(CH₂)_x-C

30 dans lequel :

- R₂ est tel que défini ci-dessus ;

- x est zéro ou un ;

35 - X₁ représente un hydrogène ; un hydroxyle ; un alcoxy en C₁-C₄ ; un alkyl-carbonyloxy dans lequel l'alkyle est en C₁-C₆ ; un benzoyloxy ; un carboxy ; un alcoxycarbonyle dans lequel l'alcoxy est en C₁-C₄ ; un amino ; un groupe -NR₃COR₄ ; un cyano ; un groupe -CH₂NH₂ ; un groupe -CH₂NR₃COR₄ ; un

groupe $-\text{CH}_2\text{OH}$; un groupe $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Alk}$ dans lequel Alk représente un alkyle en C_1-C_4 ; un groupe $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{COR}_4$;

– ou bien X_1 forme avec l'atome de carbone auquel il est lié et avec l'atome de carbone voisin dans la pipéridine une liaison supplémentaire ;

5

– R_3 représente un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 ;

– R_4 représente un alkyle en C_1-C_7 ; un cycloalkyle en C_3-C_7 non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;

i_4 – soit un groupe $\text{R}_2-\text{X}_2-\text{CH}-$

10

dans lequel :

– R_2 est tel que défini ci-dessus ;

– X_2 représente un atome d'oxygène ; un atome de soufre ; un sulfoxyde ; une sulfone ; un groupe $-\text{NR}_3-$; un groupe $-\text{NCO}-\text{Alk}$ dans lequel Alk représente

15

un alkyle en C_1-C_4 ; un groupe $-\text{N}(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_5\text{R}_6$;

– R_3 est tel que défini ci-dessus ;

– p est un, deux ou trois ;

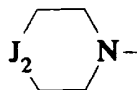
– R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4

20

– ou bien R_5 et R_6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine ;

ii– soit un groupe Am_2 de formule :

25



dans laquelle J_2 représente :

30

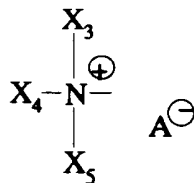
ii₁– soit un groupe R_2-N

ii₂– soit un groupe $\text{R}_2-\text{CH}_2-\text{N}$

dans lesquels R_2 est tel que défini ci-dessus ;

iii– soit un groupe Am_3 de formule :

35



- 5 dans laquelle X_3 , X_4 , X_5 ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont liés forment un système azabicyclique ou azatricyclique contenant de 5 à 9 atomes de carbone, non substitué ou substitué par un phényle ou un benzyle ;
- A^{\ominus} représente un anion ;
 - Ar représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un
- 10 substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxyle, un alcoxy en C_1-C_4 , un alkyle en C_1-C_4 , un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényle ; un benzothiényle ; un naphthyle ; un indolye non substitué ou N-substitué par un alkyle en C_1-C_4 ou un benzyle ;
- R_1 représente un ω -(C_1-C_4)alcoxy(C_2-C_4)alkylène ; un ω -(C_1-C_4)-
- 15 alkylcarbonyloxy(C_2-C_4)alkylène ; un ω -benzoyloxy(C_2-C_4)alkylène ; un ω -hydroxy(C_2-C_4)-alkylène ; un ω -(C_1-C_4)alkylthio(C_2-C_4)alkylène ; un ω -(C_1-C_4)alkylcarbonyl(C_2-C_4)alkylène ; un ω -carboxy(C_2-C_4)alkylène ; un ω -(C_1-C_4)-alcoxycarbonyl(C_2-C_4)alkylène ;
- T représente une liaison directe ; un groupe hydroxyméthylène ; un groupe
- 20 alcoxyméthylène dans lequel l'alcoxy est en C_1-C_4 ; un groupe alkylène en C_1-C_5 ; un vinylène ; un atome d'oxygène ; un groupe $-NR_7-$;
- R_7 représente un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_4 ;
 - Z représente :
- un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant
- 25 choisi parmi : un atome d'halogène ; un trifluorométhyle ; un cyano ; un hydroxyle ; un nitro ; un amino non substitué ou substitué une ou deux fois par un alkyle en C_1-C_4 ; un benzylamino ; un carboxy ; un alkyle en C_1-C_{10} ; un cycloalkyle en C_3-C_8 non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un alcoxy en C_1-C_{10} ; un
- 30 cycloalkyloxy en C_3-C_8 non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un mercapto ; un alkylthio en C_1-C_{10} ; un alkylcarbonyloxy dans lequel l'alkyle est en C_1-C_6 ; un alkylcarbonylamino dans lequel l'alkyle est en C_1-C_6 ; un benzoylamino ; un alcoxycarbonyle dans lequel l'alcoxy est en C_1-C_4 ; un
- 35 cycloalkyloxycarbonyle dans lequel le cycloalkyle est en C_3-C_7 ; un carbamoyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un alkyle en C_1-C_4 ; un uréido non substitué ou substitué une ou deux fois en position 3 par un alkyle en C_1-C_4 ou un

cycloalkyle en C₃-C₇ ; un (1-pyrrolidino)carbonylamino, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- un naphthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un alkyle en C₁-C₄, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄ ;

5 - un pyridyle ; un thiényle ; un indolye ; un quinoléyle ; un benzothiényle ; un imidazolyle ;

avec la limitation que R₁ ne peut pas représenter un ω-(C₁-C₄)alcoxy (C₂-C₄)alkylène ou un ω-(C₁-C₄)alkylcarbonyloxy(C₂-C₄)alkylène lorsque Am représente un groupe Am₃ ;

10 ainsi que ses sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques ou ses sels d'ammonium quaternaire éventuels.

2. Composé selon la revendication 1 dans lequel Am représente le groupe de formule :



dans laquelle :

- J₁ est tel que défini ci-dessus pour (I) dans la revendication 1 ;

- Q représente un alkyle en C₁-C₆ ou un benzyle ; ledit substituant étant soit en position axiale soit en position équatoriale ;

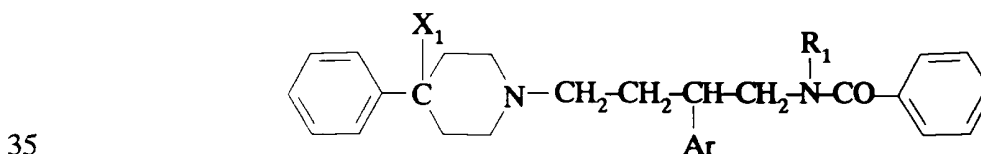
20 - A[⊖] est un anion.

3. Composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle Am est le groupe de formule :



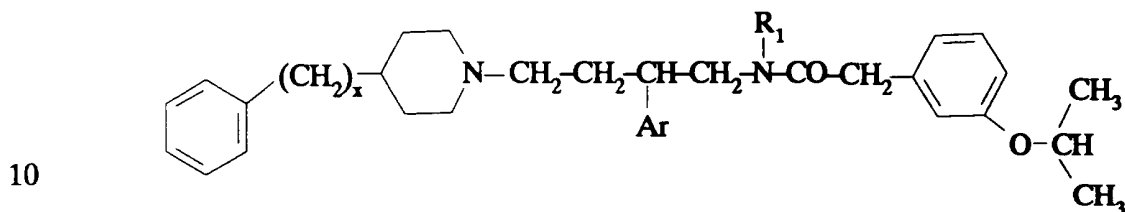
dans laquelle R₂, x et X₁ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et ses sels avec des acides minéraux ou organiques ou ses sels d'ammonium quaternaire.

30 4. Composés selon l'une des revendications 1 ou 3 de formule :



dans laquelle X_1 et Ar sont tels que définis dans la revendication 1 et R_1 représente un groupe 2-hydroxyéthyle ou un groupe 2-acétoxyéthyle ou un groupe 2-méthoxyéthyle et ses sels avec des acides minéraux ou organiques ou ses sels d'ammonium quaternaire.

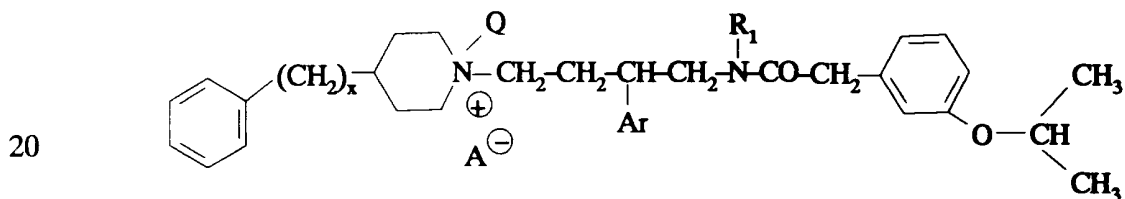
5. Composé selon l'une des revendications 1 ou 3 de formule :



dans laquelle :

- Ar, R_1 et x sont tels que définis dans la revendication 1 et ses sels avec des acides minéraux ou organiques ou ses sels d'ammonium quaternaire.

6. Sel d'ammonium quaternaire d'un composé selon l'une des revendications 1 ou 2 de formule :



dans laquelle x, Ar, R_1 , Q, A^- sont tels que définis dans les revendications 1 et 2 et Q est en position axiale.

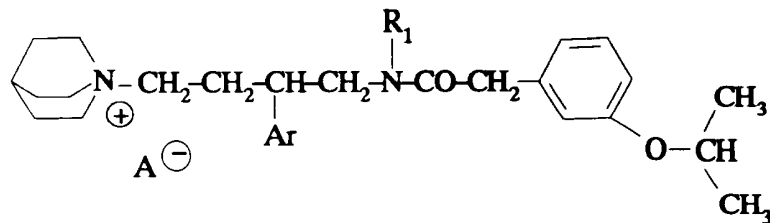
7. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que Am3 est le résidu d'un système azabicyclique ou azatricyclique choisi parmi :
- (a) 1-azoniabicyclo[2.2.0]hexane
 - (b) 1-azoniabicyclo[3.1.0]hexane
 - (c) 1-azoniabicyclo[2.2.1]heptane
 - (d) 1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
 - (e) 1-azoniabicyclo[3.2.1]octane
 - (f) 1-azoniabicyclo[3.2.2]nonane
 - (g) 1-azoniabicyclo[3.3.1]nonane
 - (h) hexahydro 1H-pyrrolizinium-4
 - (i) octahydroindolizinium-4
 - (j) octahydro 2H-quinolizinium-5

(k) 1-azoniatricclo[3.3.1.1.3.7]décane

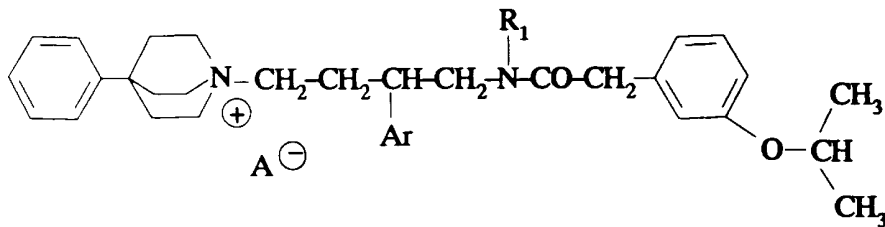
(l) 4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane.

8. Composé selon la revendication 7 de formule choisie parmi :

5



10



15

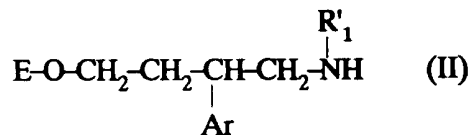
dans lesquelles A^{\ominus} , Ar, R_1 sont tels que définis dans la revendication 1.

9. Composé selon l'une des revendications 1 à 8 sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable.

10. Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 et de ses sels éventuels, caractérisé en ce que :

1) on traite un composé de formule :

25

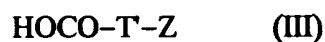


30

dans laquelle Ar est tel que défini précédemment, R'_1 représente un ω -(C_1 - C_4)alcoxy(C_2 - C_4)alkylène, un ω -hydroxy(C_2 - C_4)alkylène, un ω -(C_1 - C_4)alkylthio(C_2 - C_4)alkylène, un ω -(C_1 - C_4)alkylcarbonyl(C_2 - C_4)alkylène, un ω -carboxy(C_2 - C_4)alkylène, un ω -(C_1 - C_4)alcoxycarbonyl(C_2 - C_4)alkylène, étant entendu que lorsque R'_1 représente un ω -hydroxy(C_2 - C_4)alkylène, l'hydroxyle peut être protégé, et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur tel que par exemple le tétrahydropyran-2-yle,

35

- soit avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



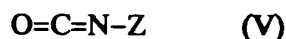
dans laquelle Z est tel que défini précédemment et T représente une liaison directe, un groupe hydroxyméthylène, un groupe alcoxyméthylène dans lequel l'alcoxy est en C₁-C₄, un groupe alkylène en C₁-C₅ ou un vinylène, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est une liaison directe, un groupe hydroxyméthylène, un groupe alcoxyméthylène dans lequel l'alcoxy est en C₁-C₄, un groupe alkylène en C₁-C₅ ou un vinylène,

- soit avec un chloroformiate de formule :



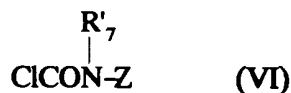
dans laquelle Z est tel que défini précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un oxygène,

- soit avec un isocyanate de formule :

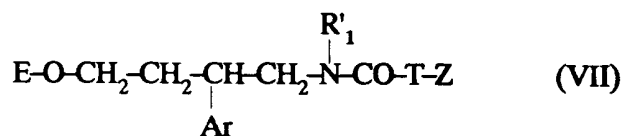


dans laquelle Z est tel que défini précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe -NR₇- dans lequel R₇ est un hydrogène,

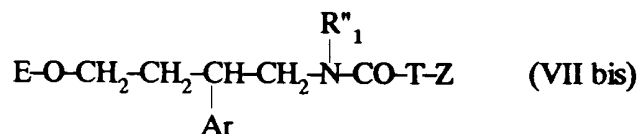
- soit avec un chlorure de carbamoyle de formule :



dans laquelle Z est tel que défini précédemment, et R'₇ représente un alkyle en C₁-C₄, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe -NR₇- dans lequel R₇ est un alkyle en C₁-C₄, pour obtenir un composé de formule :

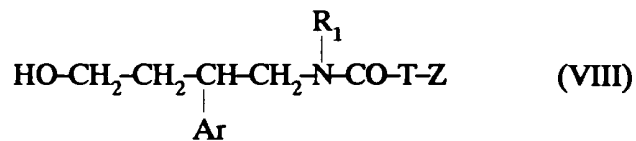


2) éventuellement lorsque R'₁ représente un ω-hydroxy(C₂-C₄)alkylène, on effectue une réaction d'O-acylation pour obtenir un composé de formule :



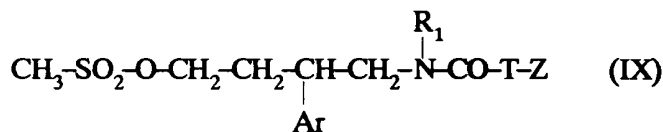
dans laquelle E, Ar, T et Z sont tels que définis précédemment et Rⁿ₁ représente un ω-(C₁-C₄)alkylcarbonyloxy(C₂-C₄)alkylène ou un ω-benzoyloxy(C₂-C₄)alkylène, ou on protège l'hydroxyle ;

3) puis on hydrolyse le composé ainsi obtenu à l'étape 1) ou à l'étape 2), pour obtenir l'alcool de formule :



;

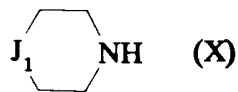
4) on traite l'alcool (VIII) avec le chlorure de méthanesulfonyle pour obtenir le mésylate de formule :



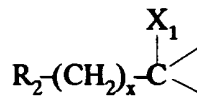
;

5) on fait réagir le mésylate (IX)

- soit avec une amine secondaire cyclique de formule :

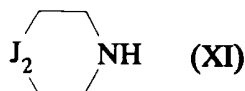


dans laquelle J₁ est tel que défini à la revendication 1 pour (I), étant entendu que lorsque J₁ représente le groupe :



où X₁ est un hydroxyle ou un amino, ces groupes peuvent être protégés ;

- soit avec une amine secondaire cyclique de formule :



dans laquelle J_2 est tel que défini à la revendication 1 pour (I),

– soit avec une amine tertiaire cyclique de formule :



dans laquelle X_3 , X_4 et X_5 sont tels que définis précédemment pour (I) ; et

6) – soit, lorsqu'on utilise une amine secondaire de formule (X) ou (XI), et après

déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou du groupe amino, on

10 transforme éventuellement, le produit ainsi obtenu en un de ses sels avec un acide minéral ou organique ou un de ses sels d'ammonium quaternaire,

– soit, lorsqu'on utilise une amine tertiaire de formule (XII) et après déprotection

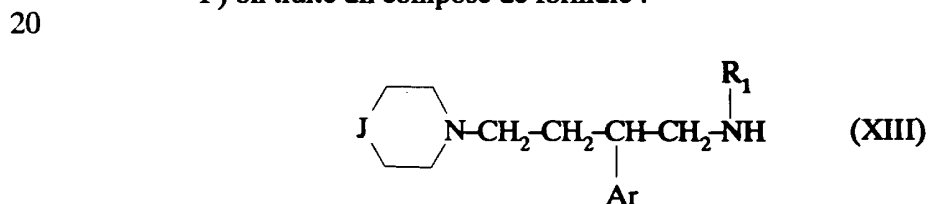
éventuelle du groupe hydroxyle, on isole le produit ainsi obtenu ou bien,

éventuellement on échange l'anion méthanesulfonate du sel quaternaire ainsi

15 obtenu avec un autre anion, par exemple un anion pharmaceutiquement acceptable.

11. Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 dans lequel Am représente Am_1 ou Am_2 , caractérisé en ce que :

1') on traite un composé de formule :



25 dans laquelle Ar et R_1 sont tels que définis dans la revendication 1 et J représente un groupe J_1 ou un groupe J_2 tel que définis dans la revendication 1, étant entendu que lorsque J représente le groupe :

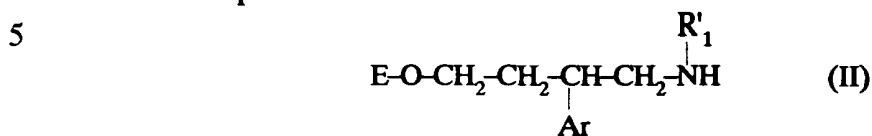


où X_1 est un hydroxyle ou un amino, ces groupes peuvent être protégés, et/ou lorsque R_1 représente un groupe ω -hydroxy(C_2 - C_4)alkylène, l'hydroxyle peut être protégé, avec l'un des composés (III), (IV), (V) ou (VI) tels que définis à la

35 revendication 10, et

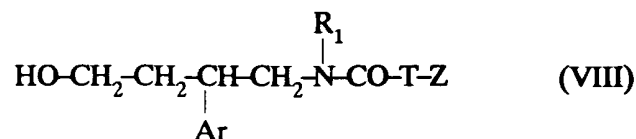
2') après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou du groupe amino, on transforme éventuellement le produit obtenu en un de ses sels avec un acide minéral ou organique ou en un de ses sels d'ammonium quaternaire.

12. Composé de formule :



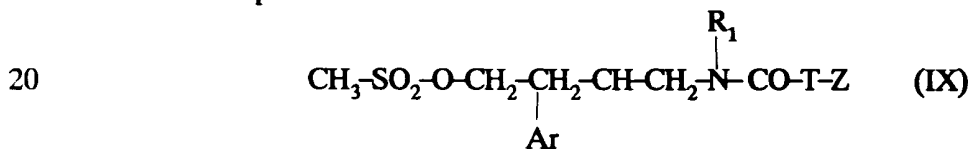
dans laquelle Ar, R₁ et E sont tels que définis à la revendication 10, à la condition que R₁ soit différent d'un ω-(C₁-C₄)alcoxy(C₂-C₄)alkylène.

10 13. Composé de formule :



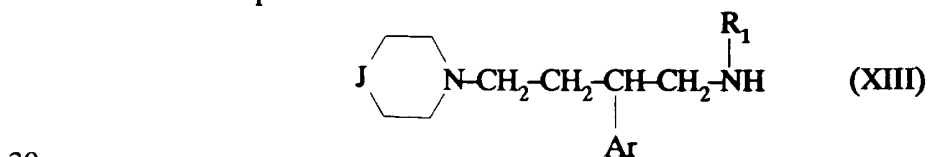
15 dans laquelle Ar, R₁, T et Z sont tels que définis à la revendication 1, à la condition que R₁ soit différent d'un ω-(C₁-C₄)alcoxy(C₂-C₄)alkylène ou d'un ω-alkylcarbonyloxy(C₂-C₄)alkylène.

14. Composé de formule :



25 dans laquelle Ar, R₁, T et Z sont tels que définis à la revendication 1 à la condition que R₁ soit différent d'un ω-(C₁-C₄)alcoxy(C₂-C₄)alkylène ou d'un ω-(C₁-C₄)alkylcarbonyloxy(C₂-C₄)alkylène.

15. Composé de formule :



dans laquelle J représente un groupe J₁ ou J₂ tels que définis à la revendication 1 et Ar et R₁ sont définis à la revendication 1 sont nouveaux et font partie de l'invention.

35 16. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

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

N° d'enregistrement
national

FA 497451
FR 9403560

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A,D	EP-A-0 559 538 (ELF SANOFI) * le document en entier * ---	1-16	
A,D	EP-A-0 428 434 (SANOFI S.A) * le document en entier * ---	1-16	
A,D	EP-A-0 474 561 (SANOFI) * le document en entier * ---	1-16	
A,D	EP-A-0 515 240 (ELF SANOFI) * le document en entier * ---	1-16	
A,D	J. AUTON. PHARMACOL., vol.13, 1993 pages 13 - 23 CARLO ALBERTO MAGGI ET AL. 'Tachykinin receptors and tachykinin receptors antagonists' * page 52, colonne 2, alinéa 5 - page 58, colonne 2, alinéa 6 * -----	1,16	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Inv. CL5)
			C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
6 Décembre 1994		KYRIAKAKOU, G	
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

1

EPO FORM 1503 01.82 (P04C13)