



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

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07K 5/06, A61K 37/02</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 94/06824 (43) Date de publication internationale: 31 mars 1994 (31.03.94)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00846 (22) Date de dépôt international: 6 septembre 1993 (06.09.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/10837 11 septembre 1992 (11.09.92) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : DUBROEUCQ, Marie-Christine [FR/FR]; 13, villa de Malleville, F-95880 Enghien-les-Bains (FR). GUYON, Claude [FR/FR]; 17 bis, avenue Henri-Martin, F-94100 Saint-Maur-des-Fossés (FR).</p>		<p>(74) Mandataire: MORVAN, Michèle; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony-Cédex (FR). (81) Etats désignés: AU, CA, HU, JP, KR, NO, NZ, RU, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>
<p>(54) Title: OPTICALLY ACTIVE UREIDO-ACETAMIDE DERIVATIVE, ITS PREPARATION AND DRUGS CONTAINING SAME (54) Titre: DERIVE D'UREIDO-ACETAMIDE OPTIQUEMENT ACTIF, SA PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT (57) Abstract {{[N-(methoxy-3 phenyl) N-(N-methyl N-phenyl-carboamoylmethyl) carbamoylmethyl]-3 ureido}-3 phenyl}-2 propionic acid dextrogyral isomer, salts thereof, its preparation and drugs containing same. (57) Abrégé Isomère dextrogyre de l'acide {{[N-(méthoxy-3 phényl) N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionique, ses sels, sa préparation et les médicaments les contenant.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

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

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NE	Niger
BE	Belgique	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NO	Norvège
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IE	Irlande	PL	Pologne
BR	Brésil	IT	Italie	PT	Portugal
BY	Bélarus	JP	Japon	RO	Roumanie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SE	Suède
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	République slovaque
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
CN	Chine	LV	Lettonie	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	MC	Monaco	TG	Togo
CZ	République tchèque	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DE	Allemagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
ES	Espagne			VN	Viet Nam
FI	Finlande				

DERIVE D'UREIDO-ACETAMIDE OPTIQUEMENT ACTIF.
SA PREPARATION ET LES MEDICAMENTS LES CONTENANT

Dans la demande de brevet WO 91/13907 est décrit l'acide {[N-(méthoxy-3
phényl) N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3
5 phényl}-2 propionique-(RS) comme antagoniste de la cholécystokinine et de la
gastrine.

Du fait de la présence d'un atome de carbone asymétrique dans le reste acide
propionique, ce composé peut se présenter sous sa forme racémique ou sous ses
formes lévogyre et dextrogyre.

10 Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention,
que l'isomère dextrogyre de ce composé présente des propriétés qui ne sont pas
évidentes au vu de celles du produit racémique.

La présente invention a donc pour objet l'isomère dextrogyre de l'acide
{[N-(méthoxy-3 phényl) N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl)
15 carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionique, ses sels, sa préparation et les
médicaments les contenant.

Il a été trouvé de manière surprenante que l'isomère dextrogyre présente une
meilleure activité que celle du racémique et a également une durée d'action beaucoup
plus longue.

20 L'affinité de l'isomère dextrogyre de l'acide {[N-(méthoxy-3 phényl)
N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2
propionique pour les récepteurs CCK a été déterminée selon une technique inspirée
de celle de A. SAITO et Coll., J. Neuro. Chem., 37, 483-490 (1981) au niveau du
cortex cérébral.

25 Dans ce test, la CI_{50} de l'isomère dextrogyre est de 5 nM et celle du
racémique de 6 nM.

La durée d'action de l'isomère et du racémique a été déterminée selon la
technique suivante : des souris mâles CD1 (Charles River France) pesant 20 à 25 g
sont traitées par voie intrapéritonéale ou par voie orale avec des doses variables de

composé à tester dans 0,25 % de TWEEN 80 ou seulement avec du TWEEN 80. Après chaque temps examiné (60 ou 120 minutes), la souris est tuée par dislocation cervicale et les cerveaux récupérés rapidement. Les cerveaux (excepté le cervelet et le pons) sont pesés et broyés (1/4-poids-volume) dans un tampon Pipes-HCl (10 mM
5 pH 6,5) commercialisé par SIGMA, contenant 200 mM de NaCl, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA (éthylèneglycol-acide bis(β-aminoéthyléther) N,N,N',N'-tétraacétique) commercialisé par SIGMA et 0,025 % de bacitracine, dans un cylindre en verre à l'aide d'un piston en téflon. Il est recommandé d'utiliser un homogénéisat de cerveau aussi concentré que possible pour éviter des dilutions trop importantes du
10 produit administré. La concentration en protéines de cet homogénéisat est d'environ 25 mg/ml. Des aliquots (100µl) de l'homogénéisat sont incubés avec 0,1 ml de [³H] CCK₈ commercialisé par AMERSHAM (préparés dans du tampon Pipes-HCl plus 0,6 % de sérum albumine bovine) à une concentration finale de 0,4 nM et 0,1 ml soit de CCK₈ (concentration finale 10⁻⁵ M) soit du tampon, pendant 30 minutes à 25°C.
15 Après incubation, les échantillons sont dilués avec 4 ml de tampon glacé et filtrés immédiatement sous vide sur filtres Whatman GF/B qui sont ensuite rincés avec 2 fois 4 ml du tampon. La radioactivité récupérée sur les filtres est comptée par spectrométrie de scintillation liquide dans 10 ml de Ready-solv HP (BECKMAN). La liaison spécifique est définie comme celle étant déplaçable par 10⁻⁵ M de CCK₈ et
20 est mesurée 3 fois pour chaque homogénéisat.

L'inhibition de la liaison spécifique est calculée pour chaque dose du composé testé et est la moyenne des valeurs pour des groupes de 3 souris. A chaque temps examiné, la dose (DI₅₀) du composé correspondant à une inhibition de 50 % de la liaison spécifique est estimée par régression linéaire (l'effet inhibiteur est
25 présumé être proportionnel au logarithme de la dose).

Par voie péritonéale, la DI₅₀ à 60 et 120 minutes est dans les deux cas supérieure à 40 mg/kg pour le racémique et de respectivement 3 et 8 mg/kg pour l'isomère dextrogyre.

Par voie orale, la DI₅₀ à 60 minutes est supérieure à 40 mg/kg pour le
30 racémique et de 9 mg/kg pour l'isomère dextrogyre.

La DI_{50} de l'isomère dextrogyre est donc au moins 5 fois inférieure à celle du racémique par voie péritonéale et au moins 4,4 fois inférieure à celle du racémique par voie orale, ce qui est tout à fait inattendu.

L'isomère dextrogyre présente une faible toxicité. Sa DL_{50} est supérieure à
5 40 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

L'isomère dextrogyre est donc utile dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal.

C'est ainsi que ce composé et ses sels peuvent être utilisés pour le traitement
10 et la prévention des psychoses, des troubles anxieux, des attaques de panique, de la maladie de Parkinson, de la dyskynésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères, des désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs de l'oesophage inférieur, du colon et de l'intestin, comme régulateur de l'appétit, comme analgésique, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus
15 d'alcool ou de médicaments et pour contrôler la constriction de la pupille de l'oeil.

Ce composé et ses sels ont également un effet de potentialisation sur l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques. Par ailleurs, ce composé et ses sels sont efficaces dans les troubles de la mémoire.

En outre, il est connu que les produits qui reconnaissent les récepteurs
20 centraux de la CCK ont une spécificité similaire pour les récepteurs de la gastrine dans le tractus gastrinal (BOCK et Coll. J. Med. Chem., 32, 16-23 (1989) ; REYFELD et Coll., Am. J. Physiol., 240, G 255-266 (1981) ; BEINFELD et Coll., Neuropeptides, 3, 411-427 (1983).

Le composé selon l'invention peut également être transformé en sel
25 métallique ou en sel d'addition avec les bases azotées selon des méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (alcaline ou alcalinoterreuse par exemple), de l'ammoniac, d'une amine ou d'un sel d'un acide organique sur l'isomère selon l'invention, dans un solvant.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être
30 cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium par exemple) ou avec les métaux alcalinoterreux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels

de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl-β-phénéthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthylglucamine.

Selon l'invention, l'isomère dextrogyre peut être préparé par hydrogénolyse du (+)-{[N(méthoxy-3 phényl) N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionate de benzyle.

Cette hydrogénolyse s'effectue au moyen d'hydrogène sous pression, en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que le palladium, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool, à une température comprise entre 10 et 30°C et de préférence à une température voisine de 25°C. De préférence on utilise une pression de 100 kPa d'hydrogène.

EXEMPLE 1

A une solution de 3,0 g (+)-{[N-(méthoxy-3 phényl) N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionate de benzyle dans 50 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,3 g de palladium sur noir à 5%. La suspension est agitée pendant une heure à une température voisine de 25°C sous atmosphère d'hydrogène (100 kPa). Le catalyseur est ensuite séparé par filtration et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient, après recristallisation dans l'acétonitrile, 1,8 g d'acide (+)-{[N-(méthoxy-3 phényl) N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionique fondant à 163°C, $[\alpha]_D^{20} = +23,7^\circ \pm 0,5$ (c = 1,038%; Méthanol).

Le (+)-{[N-(méthoxy-3 phényl) N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionate de benzyle peut être préparé de la manière suivante: à une solution de 2,45 g d' [amino-2 N-(méthoxy-3 phényl) acétamido]-2 N-méthyl N-phényl-acétamide dans 30 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute 2,1 g d'(isocyanato-3 phényl)-2 propionate de benzyle (forme B) en solution dans 30 cm³ de tétrahydrofuranne. Le mélange est agité à une température voisine de 25°C pendant 12 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le produit brut est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle/ chlorure de méthylène (40/60 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 3,4 g de (+)-{[N-(méthoxy-3 phényl) N-(N-méthyl

N-phényl-carbamoylméthyl) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionate de benzyle sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.
[α]_D²⁰ = + 13,2° ± 0,5 (c = 0,969% ; Ethanol).

L'(isocyanato-3 phényl)-2 propionate de benzyle (forme B) peut être préparé
5 de la manière suivante : à une suspension de 0,24 g de noir et 1,48 cm³ de
chloroformiate de trichlorométhyle dans 50 cm³ de toluène, on ajoute, à une
température voisine de -20 C et sous atmosphère d'azote, 2,85 g de (+)-(amino-3
phényl)-2 propionate de benzyle (forme B) en solution dans 30 cm³ de toluène. Le
10 mélange réactionnel est agité et maintenu à -20°C pendant 2 heures, puis après retour
à une température voisine de 20°C, chauffé à reflux pendant 2 heures 30 minutes. Le
mélange est alors dégazé par barbotage d'azote pendant 30 minutes. L'insoluble est
séparé par filtration, et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à
50°C. On obtient ainsi 3,1 g d'(isocyanato-3 phényl)-2 propionate de benzyle (forme
B) sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

15 Le (+)-(amino-3 phényl)-2 propionate de benzyle (forme B) peut être
préparé de la manière suivante : à un mélange de 8,0 g de (+)-(nitro-3 phényl)-2
propionate de benzyle (forme B) dans 35 cm³ de méthanol et 300 cm³ d'eau, on
ajoute 75 g de chlorure d'ammonium et 37,0 g de zinc en poudre. Le milieu
réactionnel est chauffé à reflux pendant 1 heure puis refroidi vers 20°C. Les sels
20 insolubles sont séparés par filtration et le filtrat est extrait par 3 fois 200 cm³ d'oxyde
de diéthyle. Les phases organiques réunies sont lavées successivement par 100 cm³
d'eau et par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées
sur sulfate de magnésium puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à
50°C. On obtient ainsi, 5,9 g de (+)-(amino-3 phényl)-2 propionate de benzyle (forme
25 B) sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Le (+)-(nitro-3 phényl)-2 propionate de benzyle (forme B) peut être préparé
de la manière suivante : à un mélange contenant 9,75 g d'acide (+)-(nitro-3 phényl)-2
propionique (Forme B) et 0,5 cm³ de diméthylformamide dans 100 cm³ de
dichloro-1,2 éthane, on ajoute lentement 4,72 cm³ de dichlorure d'oxalyle. Le milieu
30 réactionnel est agité 3 heures à une température voisine de 25°C, puis on ajoute 5,4 g
d'alcool benzylique. L'agitation est poursuivie 12 heures à cette même température
puis le mélange réactionnel est lavé successivement par 2 fois 200 cm³ d'une solution

aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, par 100 cm³ d'eau et par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques réunies sont lavées successivement par 100 cm³ d'eau et par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice [éluant : acétate d'éthyle-cyclohexane (30/70 en volumes)]. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 11,5 g de (+)-(nitro-3 phényl)-2 propionate de benzyle (forme B) sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

L'acide (+)-(nitro-3 phényl)-2 propionique (forme B) peut être préparé de la manière suivante : 21,5 g de (nitro-3 phényl)-2 N-[hydroxy-2 phényl-1 éthyl-(R)]-propionamide (forme B) en solution dans un mélange de 450 cm³ de dioxanne et de 450 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 4N sont chauffés à une température voisine de 80°C pendant 5 heures, puis agités 12 heures à une température voisine de 25°C. Le mélange réactionnel est concentré à environ 450 cm³ sous pression réduite (2,7 kPa) à 45°C, dilué par addition de 500 cm³ d'eau et extrait par 2 fois 500 cm³ d'oxyde de diéthyle. Les phases organiques réunies sont lavées successivement par 3 fois 250 cm³ d'eau et par 250 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient après recristallisation dans un mélange d'oxyde de diisopropyle et d'éther de pétrole (10/90 en volumes) 12,2 g d'acide (+)-(nitro-3 phényl)-2 propionique (forme B) fondant à 65°C.

Le (nitro-3 phényl)-2 N-[hydroxy-2 phényl-1 éthyl-(R)]-propionamide (forme B) peut être préparé de la manière suivante : à un mélange contenant 39,0 g d'acide (nitro-3 phényl)-2 propionique-(RS) et 0,5 cm³ de diméthylformamide dans 400 cm³ de dichloro-1,2 éthane, on ajoute lentement 17,2 cm³ de dichlorure d'oxalyle. Le milieu réactionnel est agité 3 heures à une température voisine de 25°C puis concentré à sec sous pression réduite à 40°C. Le résidu obtenu est dissous dans 150 cm³ de dichloro-1,2 éthane. La solution de chlorure d'acide ainsi obtenue est ajoutée à une solution de 27,4g de phényl-2 glycinol-(2R) en maintenant la température du milieu réactionnel en dessous de 10°C. Le mélange est agité 12 heures à une température voisine de 25°C puis lavé successivement par 1000 cm³

d'eau, 500 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, 2 fois 500 cm³ d'eau et 500 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. Les deux diastéréoisomères obtenus sont séparés par chromatographie sur silice [éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (70/30 en volumes)]. Les fractions contenant chacun des deux diastéréoisomères sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 21,0 g de (nitro-3 phényl)-2 N-[hydroxy-2 phényl-1 éthyl-(R)]-propionamide (forme A) (premier produit d'élution fondant à 135 C et 19,0 g de (nitro-3 phényl)-2 N-[hydroxy-2 phényl-1 éthyl-(R)]-propionamide (forme B) (deuxième produit d'élution) fondant à 150°C.

L'acide (nitro-3 phényl)-2 propionique-(RS) peut être préparé de la manière suivante : une suspension de 19,4 g de (nitro-3 phényl)-2 propionitrile-(RS) dans 220 cm³ d'une solution aqueuse d'acide sulfurique 20 N est agité à reflux pendant 5 heures. Après retour à une température voisine de 25°C, le mélange réactionnel est coulé dans 500 cm³ d'eau glacée. La suspension obtenue est extraite par 700 cm³ de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée successivement par 5 fois 200 cm³ d'eau et 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 40°C. On obtient ainsi 19,6 g d'acide (nitro-3 phényl)-2 propionique-(RS) fondant à 93°C.

Le (nitro-3 phényl)-2 propionitrile-(RS) peut être préparé selon la méthode décrite par E. Felder et coll., J. Med. Chem., 13, 559 (1970).

L'[amino-2 N-(méthoxy-3 phényl) acétamido]-2 N-méthyl N-phényl-acétamide peut être préparé selon le procédé décrit dans la demande de brevet WO 91/13907.

Les médicaments selon l'invention sont constitués de l'isomère dextrogyre de l'acide {[N-(méthoxy-3 phényl) N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionique sous forme libre ou sous forme d'un sel, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou

physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

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

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

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters
20 organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou
25 par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

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

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

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal. Ces composés peuvent donc être utilisés dans le traitement et la prévention des psychoses, des troubles anxieux, des attaques de panique, de la maladie de Parkinson, de la dyskynésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères, des désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs sensibles à la CCK, des troubles de la mémoire, comme analgésiques, comme potentialisateur de l'activité analgésique des médicaments analgésiques narcotiques, non narcotiques, comme régulateur de l'appétit, dans le sevrage aux traitements chroniques et abus d'alcool ou de médicaments et pour contrôler la constriction de la pupille de l'oeil.

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

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

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Acide (+)-{[N-(méthoxy-3 phényl) N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) carbamoylméthyl]-3 uréido}-2 phényl}-2 propionique.....	50 mg
25	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
30	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle de comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

5	- Acide (+)-{[N-(méthoxy-3 phényl) N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) carbamoylméthyl]-3 uréido}-2 phényl}-2 propionique.....	50 mg
	- Lactose.....	104 mg
	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
10	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

15 EXEMPLE C

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

20	- Acide (+)-{[N-(méthoxy-3 phényl) N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) carbamoylméthyl]-3 uréido}-2 phényl}-2 propionique.....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzylique.....	0,06 cm ³
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 cm ³
25	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- Propylène glycol.....	1,6 cm ³
	- Eau.....q.s.p.	4 cm ³

REVENDICATIONS

- 1 - Isomère dextrogyre de l'acide {[N-(méthoxy-3 phényl) N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionique et ses sels.
- 5 2 - Procédé de préparation du composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on hydrogénolyse le (+)-{[N-(méthoxy-3 phényl) N-(N-méthyl N-phényl-carbamoylméthyl) carbamoylméthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionate de benzyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel.
- 10 3 - Médicaments caractérisés en ce qu'ils contiennent en tant que principe actif au moins le composé de la revendication 1 ou un sel de ce composé.
- 4 - Médicaments selon la revendication 3 inhibiteurs de la CCK et de la gastrine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. Application No

PCT/FR 93/00846

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 5 C07K5/06 A61K37/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 5 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,91 13907 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 19 September 1991 cited in the application see page 3, line 3 - line 6 see page 13, line 23 - line 27 see page 15, line 25 - line 27; claims 1,12-14; example 50 -----	1-4

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- | | |
|--|--|
| <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> |
|--|--|

Date of the actual completion of the international search

6 December 1993

Date of mailing of the international search report

22 -12- 1993

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Fuhr, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
information on patent family members

International Application No
PCT/FR 93/00846

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9113907	19-09-91	FR-A- 2659334	13-09-91
		FR-A- 2667864	17-04-92
		AU-B- 635832	01-04-93
		AU-A- 7492091	10-10-91
		EP-A- 0518960	23-12-92
		JP-T- 5504967	29-07-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: internationale No
PCT/FR 93/00846

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 5 C07K5/06 A61K37/02		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 5 C07K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO,A,91 13907 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 19 Septembre 1991 cité dans la demande voir page 3, ligne 3 - ligne 6 voir page 13, ligne 23 - ligne 27 voir page 15, ligne 25 - ligne 27; revendications 1,12-14; exemple 50 -----	1-4
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 6 Décembre 1993		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 22 -12- 1993
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Fuhr, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 93/00846

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9113907	19-09-91	FR-A- 2659334	13-09-91
		FR-A- 2667864	17-04-92
		AU-B- 635832	01-04-93
		AU-A- 7492091	10-10-91
		EP-A- 0518960	23-12-92
		JP-T- 5504967	29-07-93
