



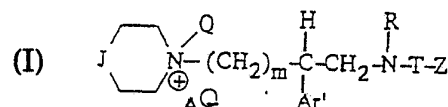
DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 211/14, 211/48, 211/52 C07D 211/58, 401/06, 409/12 A61K 31/445	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/18002 (43) Date de publication internationale: 16 septembre 1993 (16.09.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00215 (22) Date de dépôt international: 3 mars 1993 (03.03.93) (30) Données relatives à la priorité: 92/02542 3 mars 1992 (03.03.92) FR 92/12941 29 octobre 1992 (29.10.92) FR (71) Déposant: ELF SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs: EMONDS-ALT, Xavier ; La Balajade, F-34980 Combaillaux (FR). PROIETTO, Vincenzo ; 1, cour de Merle, F-34680 S.-Georges-d'Orques (FR). VAN BROECK, Didier ; 367, avenue du Champ-des-Moulins, F-34570 Murviel-lès-Montpellier (FR). BRELIÈRE, Jean-Claude ; 617, rue Antoine-Laurent-Jussieu, F-34090 Montpellier (FR).		(74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc. ; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR). (81) Etat désigné: JP. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>

(54) Title: QUATERNARY SALTS OF 4-SUBSTITUTED PIPERIDINES, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: SELS QUATERNAIRES DE PIPERIDINES 4-SUBSTITUÉS, LEUR PRÉPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

(57) Abstract



Quaternary ammonium salts of formula (I), wherein J is a Ar-CXX'-CX'' group or a Ar-(CH₂)_xCX₁ group wherein Ar is optionally substituted phenyl, cycloalkyl, pyridyl or thienyl; X is hydrogen; X' is hydrogen or combined with X'' below to form a carbon-carbon bond, or X and X' together form an oxo group; x is 0 or 1; X₁ is hydrogen (x = 0), hydroxyl, alkoxy, acyloxy, carboxy, carbalkoxy, cyano, carbamoylalkyl, mercapto or alkylthio; Q is an alkyl or benzyl group; A- is an anion; m is 2 or 3; Ar' is optionally substituted phenyl, thienyl, benzothienyl, naphthyl or optionally N-substituted indolyl; R is hydrogen or C₁₋₆ alkyl; T is -CO- or -CW-NH-, wherein W is an oxygen or sulphur atom; and Z is either hydrogen or M or OM when T is the -CO- group, or M when T is the -CW-NH- group; M in particular is alkyl, α-hydroxybenzyl, α-hydroxybenzylalkyl, phenylalkyl, pyridylalkyl, naphthylalkyl, pyridylthioalkyl or styryl. The salts may be used particularly in drugs for treating pathological phenomena involving the neurokinin system.

(57) Abrégé

La présente invention a pour objet des sels d'ammonium quaternaires de formule (I), dans laquelle: J représente soit un groupe Ar-CXX'-CX'' soit un groupe Ar-(CH₂)_x CX₁ dans lesquels: Ar représente un phényle éventuellement substitué; un cycloalkyle; un pyridyle ou un thiényle; X représente l'hydrogène; X' représente l'hydrogène ou est réuni à X'' ci-dessous pour former une liaison carbone-carbone ou bien X et X' ensemble forment un groupe oxo; x est zéro ou un; X₁ représente l'hydrogène (x = 0), un hydroxyle, un alcoxy, un acyloxy, un carboxy, un carbalkoxy, un cyano, un carbamoylalkyle, un mercapto ou un alkylthio; Q représente un groupe alkyle ou un groupe benzyle; A- représente un anion; m est 2 ou 3; Ar' représente un phényle éventuellement substitué, un thiényle, un benzothiényle, un naphthyle ou un indolye éventuellement N-substitué; R représente l'hydrogène, ou un alkyle en C₁-C₆; T représente -CO- ou -CW-NH-, W étant un atome d'oxygène ou de soufre, et Z représente soit l'hydrogène, soit M ou OM lorsque T représente le groupe -CO- soit M lorsque T représente le groupe -CW-NH-; M représente notamment un alkyle, un α-hydroxybenzyle, un α-hydroxybenzylalkyle, un phénylalkyle, un pyridylalkyle, un naphthylalkyle, un pyridylthioalkyle ou un styryle. Application: médicaments notamment pour le traitement des phénomènes pathologiques qui impliquent le système des neurokinines.

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	FR	France	MR	Mauritania
AU	Australia	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	United Kingdom	NL	Netherlands
BE	Belgium	GN	Guinea	NO	Norway
BF	Burkina Faso	GR	Greece	NZ	New Zealand
BG	Bulgaria	HU	Hungary	PL	Poland
BJ	Benin	IE	Ireland	PT	Portugal
BR	Brazil	IT	Italy	RO	Romania
CA	Canada	JP	Japan	RU	Russian Federation
CF	Central African Republic	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CG	Congo	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CH	Switzerland	KZ	Kazakhstan	SK	Slovak Republic
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Czechoslovakia	LU	Luxembourg	TD	Chad
CZ	Czech Republic	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Germany	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Denmark	ML	Mali	US	United States of America
ES	Spain	MN	Mongolia	VN	Viet Nam
FI	Finland				

SELS QUATERNAIRES DE PIPERIDINES 4-SUBSTITUES, LEUR PREPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

La présente invention a pour objet de nouveaux sels d'ammonium quaternaires de dérivés aromatiques substitués par un groupement amino et par diverses fonctions esters, amines ou amides, ainsi que leurs énantiomères.

La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés et
5 l'utilisation des composés selon l'invention dans des compositions à usage thérapeutique et plus particulièrement dans les phénomènes pathologiques qui impliquent le système des neurokinines comme : 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
10 Pernow ed., 287-293, Raven Press, New York), les troubles gastrointestinaux (D. Regoli et al., Trends Pharmacol. Sci., 1985, 6, 481-484), les troubles respiratoires (J. Mizrahi et al., Pharmacology, 1982, 25, 39-50).

Des ligands endogènes aux récepteurs des neurokinines ont été décrits, telles la substance P (SP), la neurokinine A (NKA) (S.J. Bailey et al., 1983, Substance P. P.
15 Skrabanck éd., 16-17 Boole Press, Dublin) et la neurokinine B (NKB) (S.P. Watson, Life Sciences, 1983, 25, 797-808).

Les récepteurs aux neurokinines ont été reconnus sur de nombreuses préparations et sont actuellement classés en trois types : NK₁, NK₂ et NK₃. Alors que la plupart des préparations étudiées jusqu'à maintenant, présentent plusieurs types de récepteurs, tel
20 l'iléon de cobaye (NK₁, NK₂ et NK₃), certaines d'entre elles n'en possèderaient qu'un seul, telles l'artère carotide de chien (NK₁), l'artère pulmonaire de lapin dépourvue d'endothélium (NK₂) et la veine porte de rat (NK₃) (D. Regoli et al., Trends Pharmacol. Sci., 1988, 38, 1-15).

Une caractérisation plus précise des différents récepteurs est rendue possible par la
25 synthèse récente d'agonistes sélectifs. Ainsi, la [Sar⁹, Met-(O₂)¹¹] SP, la [Nle¹⁰] NK₄₋₁₀, et la [Me Phe⁷]-NKB présenteraient une sélectivité respective pour les récepteurs NK₁, NK₂ et NK₃ (cf D. Regoli, 1988 et 1989 précédemment cité).

Le récepteur NK₂ et la neurokinine A sont, par exemple, impliqués dans les inflammations neurogéniques des voies respiratoires (P.J. Barnes, Arch. Int.
30 Pharmacodyn., 1990, 303, 67-82 et G.F. Joos et al., Arch. Int. Pharmacodyn., 1990, 303, 132-146).

La demande de brevet EP-A-336230 décrit des dérivés peptidiques antagonistes de la substance P et de la neurokinine A utiles pour le traitement et la prévention de l'asthme.

35 Les demandes de brevet internationales WO 90/05525, WO 90/05729, WO 91/09844, WO 91/18899 et européennes EP-A-436334, EP-A-429466 et EP-A-430771 décrivent des antagonistes de la Substance P.

On a maintenant trouvé que certains sels d'ammonium quaternaires de composés aromatiques aminés 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 dépendantes.

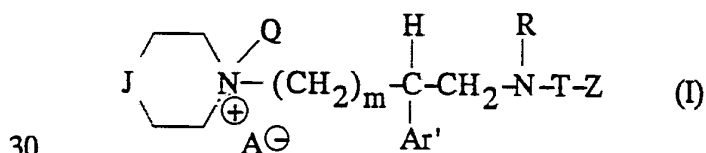
- 5 Snider et al. (Sciences, 1991, 251, 435-437) ont montré, en utilisant un antagoniste non peptidique de la Substance P, le CP 96,345, que l'affinité d'un tel agoniste pour les récepteurs de la Substance P était très fortement fonction de l'espèce animale. Ainsi, d'après ces auteurs, le CP 96,345 a un K_i égal à 240 nM pour le récepteur rat (liaison 3H-SP sur les membranes de cortex de rat) mais a un K_i égal à 3 nM pour le récepteur
- 10 boeuf (liaison 3H-SP sur la membrane de caudate de boeuf). D'autres auteurs ont montré que le CP 96,345 a un K_i égal à 0,4 nM dans des essais de liaison de la Substance P sur des cellules lymphoblastiques humaines IM9, U373 MG. (Gitter et al., Eur. J. Pharmacol., 1991, 197, 237-238).

- Plus particulièrement on a trouvé que certains sels d'ammonium quaternaires, dont
- 15 notamment ceux des composés revendiqués dans la demande EP-A-428434, EP 474561 ont une affinité augmentée pour les récepteurs de la Substance P de cellules humaines de la lignée IM9.

- On a également trouvé que ces sels d'ammonium quaternaires montrent de façon tout à fait surprenante un accroissement important, par rapport aux amines tertiaires
- 20 correspondantes, de l'affinité pour les récepteurs de la Substance P sur des cellules humaines (IM9) sans pour autant que leur affinité pour les récepteurs de la Substance P du cortex de rat soit sensiblement diminuée.

- Enfin, on a trouvé que ces sels quaternaires, contrairement à ce que l'on pouvait attendre, sont actifs *in vivo* et par la voie orale et que cette activité peut s'exercer
- 25 également sur le système nerveux central.

Ainsi, selon un de ses aspects, la présente invention concerne les sels d'ammonium quaternaires de composés aromatiques aminés diversement substitués de formule :



dans laquelle :

- J représente



- 35 dans lequel

Ar représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : l'hydrogène, un atome d'halogène, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₃, un alkyle en C₁-C₃, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un groupe cycloalkyle en C₃-C₇ ; un groupe pyridyle ou un groupe thiényle

5 ;

X représente l'hydrogène ;

X' représente l'hydrogène ou est réuni à X" ci-dessous pour former une liaison carbone-carbone ou bien X et X' ensemble forment un groupe oxo ;

X" est l'hydrogène ou avec X' forme une liaison carbone-carbone ;

10 * - soit un groupe $\text{Ar}-(\text{CH}_2)_x-\overset{\text{X}_1}{\underset{|}{\text{C}}}$

dans lequel :

Ar est tel que défini ci-dessus ;

x est zéro ou un ;

15 X₁ représente l'hydrogène, uniquement lorsque x est zéro ; un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄ ; un acyloxy en C₁-C₄ ; un carboxy ; un carbalcoxy en C₁-C₄ ; un cyano ; un groupe -NH-CO-Alk dans lequel Alk représente un alkyle en C₁-C₆ ; un groupe mercapto ; ou un groupe alkylthio en C₁-C₄ ;

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

20 - Q représente un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe benzyle ;

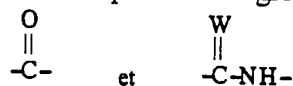
- A[⊖] représente un anion choisi par exemple parmi les anions chlorure, bromure, iodure, acétate, méthanesulfonate, paratoluènesulfonate ;

- m est 2 ou 3 ;

25 Ar' représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : l'hydrogène, un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de fluor, un trifluorométhyle, un alcoxy en C₁-C₄, un alkyle en C₁-C₄, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényle ; un benzothiényne ; un naphthyle ; un indolyle éventuellement N-substitué par un alkyle en C₁-C₄ ;

- R représente l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₆ ;

30 - T représente un groupe choisi parmi :



W étant un atome d'oxygène ou de soufre, et

- Z représente soit l'hydrogène, soit M ou OM lorsque T représente

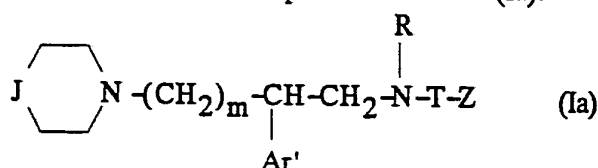
le groupe $\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}-$, soit M lorsque T représente le groupe $\overset{\text{W}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{NH}$;

35 M représente un alkyle en C₁-C₆ ; un α-hydroxybenzyle, un α-hydroxybenzylalkyle ou un phénylalkyle dans lesquels l'alkyle est en C₁-C₃,

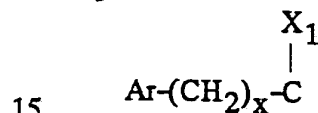
- éventuellement substitué une ou plusieurs fois sur le cycle aromatique par un halogène, un trifluorométhyle, un alkyle en C₁-C₄, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄ ; un pyridylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃ ; un naphtylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃, éventuellement substitué sur le cycle naphtyle par un halogène, un trifluorométhyle, un alkyle en C₁-C₄, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄ ; un pyridylthioalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃; un styryle; un groupe aromatique ou hétéroaromatique mono-, di- ou tricyclique éventuellement substitué.

Dans la présente description les groupes alkyle ou les groupes alcoxy sont droits ou ramifiés, les substituants Q sont soit en position axiale soit en position équatoriale.

- 10 Les amines tertiaires, précurseurs des amines quaternaires (I) selon l'invention seront nommées ci-dessous composés de formule (Ia).

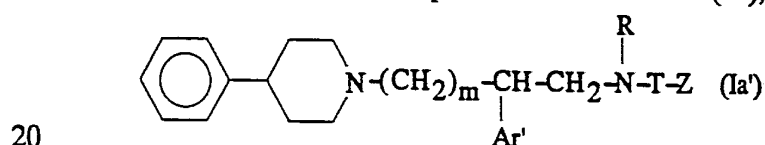


Parmi ces précurseurs, ceux de formule (Ia) dans laquelle m, Ar', R, T et Z sont tels que définis ci-dessus et J est un groupe



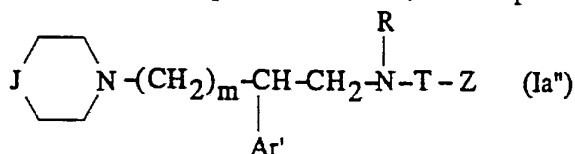
où Ar est tel que défini ci-dessus, x est zéro et X₁ est l'hydrogène, ainsi que leurs sels, de préférence les sels pharmaceutiquement acceptables, sont nouveaux et font partie de l'invention.

Plus particulièrement, les précurseurs de formule (Ia'),



dans laquelle m, Ar', R, T et Z sont tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition acides, de préférence pharmaceutiquement acceptables, sont préférés.

- 25 D'autres précurseurs, ceux de la formule (Ia) dans laquelle m, Ar', R et J sont tels que définis ci-dessus, T est -C(O)- et Z représente un α-hydroxybenzyle dont le groupe aromatique est non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un alkyle en C₁-C₃, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄, ainsi que leurs sels, de préférence pharmaceutiquement acceptables, sont nouveaux et font partie de l'invention. Plus particulièrement, les composés de formule (Ia''),



dans laquelle J, m, Ar', R, T et Z sont tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition acide, de préférence pharmaceutiquement acceptables, sont préférés.

Les sels des composés de formule (Ia), (Ia') et (Ia'') sont ceux formés avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (Ia), (Ia') et (Ia''), tels que l'acide picrique ou l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide mandélique ou camphosulfonique, ou un sel pharmaceutiquement acceptable tel que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate, le naphthalène-2 sulfonate, le glycolate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate.

De façon particulière, dans la formule (I), Z représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique mono-, di- ou tricyclique, pouvant porter un ou plusieurs substituants, dont un atome de carbone du carbocycle aromatique ou de l'hétérocycle aromatique est directement lié au groupe T ou un groupe benzyle éventuellement substitué sur le cycle aromatique par les fonctions citées ci-dessus pour le substituant M = phénylalkyle.

De préférence, Z représente un groupe phényle non substitué, monosubstitué ou polysubstitué ; un groupe naphthyle non substitué ou substitué ; ou un groupe benzyle non substitué ou substitué sur le cycle aromatique par un halogène, un trifluorométhyle, un alkyle en C₁-C₄, un hydroxyle ou un alcoxy en C₁-C₄.

Lorsque Z est un groupe phényle, celui-ci peut être de préférence mono- ou disubstitué notamment en position 2,4, mais aussi par exemple en position 2,3, 4,5, 3,4 ou 3,5 ; il peut aussi être trisubstitué, notamment en position 2,4,6 mais aussi par exemple en 2,3,4, 2,3,5 ou 2,4,5 3,4,5 ; tétrasubstitué, par exemple en 2,3,4,5 ; ou pentasubstitué. Les substituants du groupe phényle peuvent être : F ; Cl ; Br ; I ; CN ; OH ; NH₂ ; NH-CONH₂ ; NO₂ ; CONH₂ ; CF₃ ; alkyle en C₁-C₁₀, de préférence en C₁-C₄, méthyle ou éthyle étant préférés, ainsi que par exemple n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle ou n-pentyle, hexyle ou n-hexyle, octyle ou n-octyle, nonyle ou n-nonyle ainsi que décyle ou n-décyle ; alcényle contenant 2 à 10, de préférence 2-4 atomes de carbone, par exemple vinyle, allyle, 1-propényle, isopropényle, butényle ou 1-butèn-1-, -2-, -3- ou -4-yle, 2-butèn-1-yle, 2-butèn-2-yle, pentényle, hexényle ou décényle ; alcynyle contenant 2 à 10, de préférence 2-4 atomes de carbone, par exemple éthyne, 1-propyn-1-yle, propargyle, butynyle ou 2-butyn-1-yle, pentynyle, décynyle ; cycloalkyle contenant 3 à 8, de préférence 5 ou 6 atomes de carbone, cyclopentyle ou cyclohexyle étant préférés, ainsi que par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, 1-, 2- ou 3-méthylcyclopentyle, 1-, 2-, 3- ou 4-méthylcyclohexyle, cycloheptyle ou cyclooctyle ; bicycloalkyle contenant 4 à 11, de préférence 7 atomes de carbone, exo ou endo 2-norbornyle étant préférés, ainsi que par exemple 2-isobornyle ou 5-camphyle ; hydroxyalkyle contenant 1 à 5, de préférence

1-2 atomes de carbone, hydroxyméthyle et 1- ou 2-hydroxyéthyle étant préférés, ainsi que par exemple 1-hydroxyprop-1-yle, 2-hydroxyprop-1-yle, 3-hydroxyprop-1-yle, 1-hydroxyprop-2-yle, 1-hydroxybut-1-yle, 1-hydroxypent-1-yle ; alcoxy contenant 1 à 10, de préférence 1-4 atomes de carbone, méthoxy ou éthoxy étant préférés, ainsi

5 que par exemple n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, heptyloxy, octyloxy, nonyloxy ou décylloxy ; alcoxyalkyle contenant 2 à 10, de préférence de 2 à 6 atomes de carbone, par exemple alcoxyméthyle ou alcoxyéthyle, tel que méthoxyméthyle ou 1- ou 2-méthoxyéthyle, 1- ou 2-n-butoxyéthyle, 1- ou 2-n-octyloxyéthyle ; alcoxyalcoxyalkyle contenant de 3 à 10, de

10 préférence de 4 à 7 atomes de carbone, par exemple alcoxyalcoxyméthyle, par exemple 2-méthoxyéthoxyméthyle, 2-éthoxyéthoxyméthyle ou 2-isopropoxyéthoxyméthyle, alcoxyalcoxyéthyle par exemple 2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle ou 2-(2-éthoxyéthoxy)éthyle ; alcoxyalcoxy contenant de 2 à 10, de préférence de 3 à 6 atomes de carbone, par exemple 2-méthoxyéthoxy, 2-éthoxyéthoxy ou 2-n-butoxyéthoxy ;

15 alcényloxy contenant 2 à 10, de préférence 2 à 4 atomes de carbone, allyloxy étant préféré, ainsi que par exemple vinyloxy, propényloxy, isopropényloxy, butényloxy tel que 1-butèn-1-, -2-, -3- ou -4-yloxy, 2-butèn-1-yloxy, 2-butèn-2-yloxy, pentényloxy, hexényloxy ou décényloxy ; alcényloxyalkyle ayant 2 à 10, de préférence 3-6 atomes de carbone, par exemple allyloxyméthyle ; alcényloxy contenant de 2 à 10,

20 de préférence 2 à 4 atomes de carbone, propargyloxy étant préféré, ainsi que par exemple éthynyloxy, 1-propyn-1-yloxy, butynyloxy ou 2-butyln-1-yloxy, pentynyloxy ou décynyloxy ; alcényloxyalkyle contenant de 3 à 10, de préférence 3 à 6 atomes de carbone, par exemple éthylnyloxyméthyle, propargyloxyméthyle ou 2-(2-butyln-1-yloxy)éthyle ; cycloalcoxy contenant 3 à 8, de préférence 5 ou 6 atomes de carbone,

25 cyclopentyloxy ou cyclohexyloxy étant préférés, ainsi que par exemple cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, 1-, 2- ou 3-méthylcyclopentyloxy, 1-, 2-, 3- ou 4-méthylcyclohexyloxy, cycloheptyloxy ou cyclooctyloxy ; alkylthio contenant de 1 à 10, de préférence 1 à 4 atomes de carbone, méthylthio ou éthylthio étant préférés, ainsi que par exemple n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-

30 butylthio, pentylthio, hexylthio, octylthio, nonylthio ou décylthio ; alkylthioalkyle contenant de 2 à 10, de préférence 2 à 6 atomes de carbone, par exemple méthylthiométhyle, 2-méthylthioéthyle ou 2-n-butylthioéthyle ; acylamino, à savoir alcanoylamino contenant de 1 à 7, de préférence 1 à 4 atomes de carbone, formylamino et acétylamino étant préférés, ainsi que propionylamino, butyrylamino, isobutyrylamino,

35 valérylamino, caproylamino, heptanoylamino, ainsi que aroylamino ou benzylamino ; acylaminoalkyle, de préférence alcanoylaminoalkyle contenant de 2 à 8, de préférence 3 à 6 atomes de carbone, tel que formylaminoéthyle, acétylaminoéthyle, propionylaminoéthyle, n-butyrylaminoéthyle, formylaminopropyle,

acétylaminopropyle, propionylaminopropyle, formylaminobutyle, acétylaminobutyle, ainsi que propionylaminobutyle, butyrylaminobutyle ; acyloxy contenant de 1 à 6, de préférence 2 à 4 atomes de carbone, acétyloxy, propionyloxy ou butyryloxy étant préférés, ainsi que par exemple formyloxy, valéryloxy, caproyloxy ; alcoxycarbonyle
5 contenant de 2 à 5, de préférence 2 et 3 atomes de carbone, méthoxycarbonyle et éthoxycarbonyle étant préférés, ainsi que par exemple n-propoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, n-butoxycarbonyle, isobutoxycarbonyle, sec-butoxycarbonyle ou tert-butoxycarbonyle ; cycloalcoxycarbonyle contenant de 4 à 8, de préférence 6 ou 7 atomes de carbone, cyclopentyloxycarbonyle, cyclohexyloxycarbonyle étant préférés,
10 ainsi que cyclopropyloxycarbonyle, cyclobutyloxycarbonyle ou cycloheptyloxycarbonyle ; alkylaminocarbonylamino contenant de 2 à 4 atomes de carbone, tel que méthylaminocarbonylamino, éthylaminocarbonylamino, propylaminocarbonylamino ; dialkylaminocarbonylamino contenant de 3 à 7, de préférence 3 à 5 atomes de carbone, de préférence diméthylaminocarbonylamino, ainsi
15 que di-n-propylaminocarbonylamino, diisopropylaminocarbonylamino ; (1-pyrrolidino)-carbonylamino ; cycloalkylaminocarbonylamino contenant de 4 à 8, de préférence 6 ou 7 atomes de carbone, cyclopentylaminocarbonylamino, cyclohexylaminocarbonylamino étant préférés, ainsi que cyclopropyl-aminocarbonylamino, cyclobutylaminocarbonylamino, cycloheptylaminocarbonyl-
20 amino ; alkylaminocarbonylaminoalkyle contenant de 3 à 9, de préférence 4 à 7 atomes de carbone, méthylaminocarbonylaminoéthyle, éthylaminocarbonylaminoéthyle, éthylaminocarbonylaminopropyle, éthylaminocarbonylaminobutyle étant préférés, ainsi que par exemple méthylaminocarbonylaminométhyle, n-propylaminocarbonylaminobutyle, n-butylaminocarbonylaminobutyle ; dialkylaminocarbonylaminoalkyle
25 contenant de 4 à 11 atomes de carbone, par exemple diméthylaminocarbonylaminométhyle, diéthylaminocarbonylaminoéthyle, diéthylaminocarbonylaminopropyle, diéthylaminocarbonylaminobutyle, (1-pyrrolidino) carbonylaminoéthyle, (1-pipéridino)- carbonylaminoéthyle, cycloalkylaminocarbonylaminoalkyle contenant de 5 à 12, de préférence 8 à 11 atomes de carbone, cyclopentylaminocarbonyl-
30 aminoéthyle, cyclopentylaminocarbonylaminopropyle, cyclopentylaminocarbonylaminobutyle, cyclohexylaminocarbonylaminoéthyle, cyclohexylaminocarbonylaminopropyle et cyclohexylaminocarbonylaminobutyle étant préférés, ainsi que par exemple cyclopropylaminocarbonylaminoéthyle, cycloheptylaminocarbonylaminoéthyle ; alcoxycarbonylaminoalkyle contenant de 3 à 12, de préférence 4 à 9 atomes de
35 carbone, méthoxycarbonylaminoéthyle, éthoxycarbonylaminoéthyle, n-propoxy-carbonylaminoéthyle, isopropoxy-carbonylaminoéthyle, n-butoxycarbonylaminoéthyle, isobutoxycarbonylaminoéthyle, sec-butoxycarbonylaminoéthyle, tert-butoxycarbonylaminométhyle, éthoxycarbonylaminopropyle, n-butoxycarbonylaminopropyle, éthoxy-

- carbonylaminobutyle, n-butoxycarbonylaminobutyle étant préférés, ainsi que par exemple n-propoxycarbonylaminopropyle, n-propoxycarbonylaminobutyle, isopropoxy-carbonylaminobutyle ; cycloalcoxycarbonylaminoalkyle contenant de 5 à 12, de préférence 8 à 11 atomes de carbone, cyclopentyloxycarbonylaminooéthyle, cyclopentyloxycarbonylaminopropyle, cyclopentyloxycarbonylaminobutyle, cyclohexyloxycarbonylaminooéthyle, cyclohexyloxycarbonylaminopropyle, cyclohexyloxy-carbonylaminobutyle étant préférés, ainsi que par exemple cyclopropyloxycarbonylaminométhyle, cycloheptyloxycarbonylaminooéthyle ; carbamoylalkyle contenant de 2 à 5, de préférence 2 atomes de carbone, de préférence carbamoylméthyle, ainsi que carbamoyléthyle, carbamoylpropyle, carbamoylbutyle ; alkylaminocarbonylalkyle contenant de 3 à 9, de préférence 3 à 6 atomes de carbone, méthylaminocarbonyléthyle, éthylaminocarbonylméthyle, n-propylaminocarbonylméthyle, isopropylaminocarbonylméthyle, n-butylaminocarbonylméthyle, isobutylaminocarbonylméthyle, sec-butylaminocarbonylméthyle, tert-butylaminocarbonylméthyle étant préférés, ainsi que par exemple éthylaminocarbonyléthyle, éthylaminocarbonylpropyle, éthylaminocarbonylbutyle, n-propylaminocarbonylbutyle, n-butylaminocarbonylbutyle ; dialkylaminocarbonyl-alkyle contenant de 4 à 11, de préférence 4 à 8 atomes de carbone, diméthylaminocarbonylméthyle, diéthylaminocarbonylméthyle, di-n-propylaminocarbonylméthyle ; ainsi que par exemple diéthylaminocarbonyléthyle, diéthylaminocarbonylpropyle, diéthylaminocarboxybutyle ; (1-pyrrolidine)carbonylméthyle, (1-pipéridino)carbonylméthyle ; (1-pipéridino)carbonyléthyle ; cycloalkylaminocarbonylalkyle contenant de 5 à 12, de préférence 7 ou 8 atomes de carbone, cyclopentylaminocarbonylméthyle et cyclohexylaminocarbonylméthyle étant préférés, ainsi que par exemple cyclopropylaminocarbonylméthyle, cyclobutylaminocarbonylméthyle, cycloheptylaminocarbonylméthyle, cyclohexylaminocarbonyléthyle, cyclohexylaminocarbonylpropyle, cyclohexylaminocarbonylbutyle ; alkylaminocarbonylalcoxy contenant de 3 à 10, de préférence 3 à 5 atomes de carbone, méthylaminocarbonylméthoxy étant préféré, ainsi que par exemple méthylaminocarbonyléthoxy, méthylaminocarbonylpropoxy ; dialkylaminocarbonylalcoxy contenant de 4 à 10, de préférence 4 à 7 atomes de carbone, tel que diméthylaminocarbonylméthoxy, diéthylaminocarbonyléthoxy, (pipéridinyl-1)carbonylméthoxy ; cycloalkylaminocarbonylalcoxy contenant de 5 à 11, de préférence 7 ou 8 atomes de carbone, tel que cyclopentylaminocarbonylméthoxy, cyclohexylaminocarbonylméthoxy.
- 35 Le radical Z peut également représenter un groupe aromatique bicyclique. Lorsque Z est tel que le 1- ou 2-naphtyle, lesdits groupes peuvent être non substitués ou contenir éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi : les halogènes, le groupe

alkyle, phényle, cyano, hydroxyalkyle, hydroxy, oxo, alkylcarbonylamino, alcoxycarbonyl, thioalkyle dans lesquels les alkyles sont en C₁-C₄.

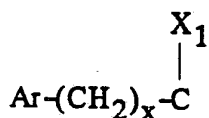
Le radical Z peut être aussi un groupe pyridyle, thiadiazolyle, indolyle, indazolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, benzotriazolyle, benzofuranyle, benzothiényne, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzoxazinyle, benzodioxinyle ou pyridinyle, isoxazolyle, benzopyranyle, thiazolyle, thiényne, fureyle, pyranyle, chroményne, isobenzofuranyle, pyrrolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, indolizinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, acridinyle, isothiazolyle, isochromanyne, chromanyne, carbaryle, dont une ou plusieurs doubles liaisons peuvent être hydrogénées, lesdits groupes pouvant être non substitués ou contenir éventuellement un ou plusieurs substituants tels que : le groupe alkyle, phényle, cyano, hydroxyalkyle, hydroxy, alkylcarbonylamino, alcoxycarbonyl, thioalkyle dans lesquels les alkyles sont en C₁-C₄.

Dans la formule (I), T représente de préférence un groupe carbonyle.

Le substituant Ar' est de préférence un groupe phényle, avantageusement substitué par deux atomes de chlore, plus particulièrement dans les positions 3 et 4.

Dans la même formule (I), m est de préférence 2.

Le substituant J de la formule (I) est avantageusement un groupe

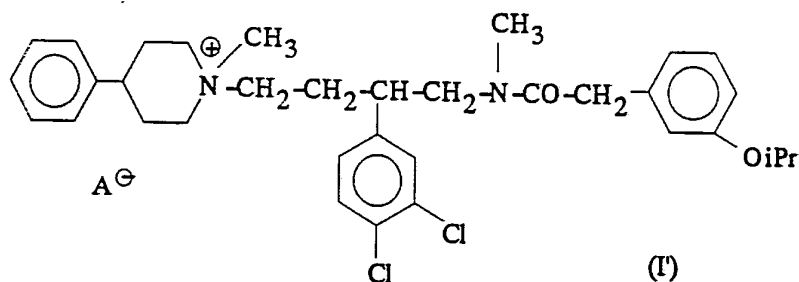


dans lequel Ar est phényle, x est zéro et X₁ est l'hydrogène ou un groupe acétylamino. Dans des composés avantageux, Z représente naphtyle, benzyle, phényle éventuellement substitués dans le cycle aromatique par un substituant choisi parmi chlore ou fluor, alkyle ou alcoxy en C₁-C₄. De préférence, Z est un groupe benzyle substitué par un groupe isopropoxy, avantageusement en position 3 ou un groupe 1-naphtyle substitué par un atome d'halogène, avantageusement par un fluor en position 4. Dans ces composés avantageux, plus particulièrement, le groupe T est un carbonyle, le groupe R est l'hydrogène ou un groupe méthyle et Ar' est 3,4-dichlorophényle.

Des composés quaternaires particulièrement préférés selon la présente invention sont ceux de formule (I) dans laquelle à la fois :

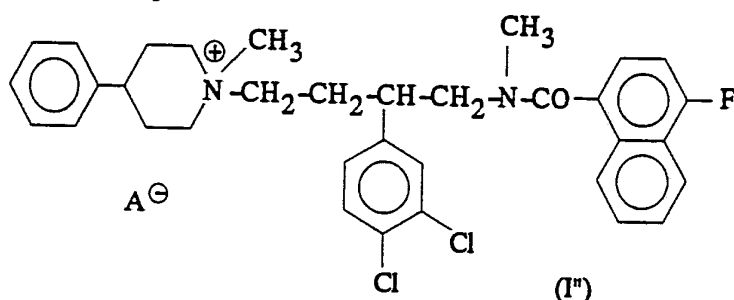
- Z est un groupe 3-isopropoxybenzyle ou 4-fluoro-1-naphtyle ;
- T est un groupe carbonyle ;
- R et Q sont tous les deux méthyle ;
- Ar' est 3,4-dichlorophényle ;
- m est 2 ;
- A[⊖] est un anion pharmaceutiquement acceptable, le chlorure ou le méthanesulfonate étant particulièrement préférés.

Parmi ces produits, ceux représentés par la formule :



5 dans laquelle iPr représente isopropyle et A^- est tel que défini ci-dessus, notamment l'ion méthanesulfonate, iodure ou chlorure, sont des puissants antagonistes de la substance P, le composé ayant le groupe méthyle en position axiale étant particulièrement préféré.

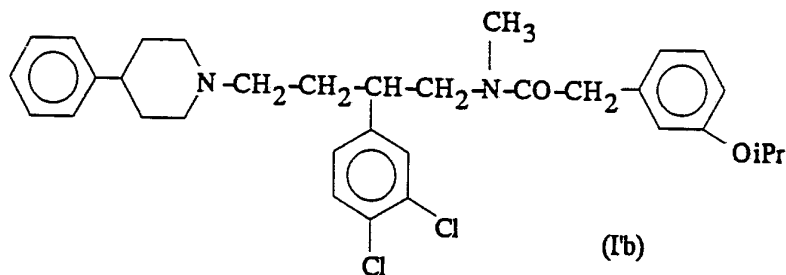
D'autres composés de formule :



dans laquelle A^- est un anion pharmaceutiquement acceptable, notamment le méthanesulfonate, l'iodure et le chlorure, sont extrêmement intéressants.

10 Les composés de formule (I') et (I'') sont extrêmement puissants et montrent une grande affinité pour les récepteurs de la neurokinine 2 et/ou 1. Ils constituent donc l'aspect préféré de la présente invention.

Le N-méthyl-N-[4-(4-phényl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-3-iso-propoxyphénylacétamide de formule :



15 est un intermédiaire clé permettant la préparation du composé (I') et il est lui-même pourvu d'une très grande affinité pour les récepteurs de la neurokinine. Ce composé, ses énantiomères et ses sels d'additions acides, dont les sels d'addition acides pharmaceutiquement acceptables sont particulièrement avantageux, constituent un autre aspect préféré de la présente invention.

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

on traite un composé de formule (Ia), dont la fonction aminée éventuellement présente sur le substituant Z est N-protégée par un groupe N-protecteur habituel, sous forme de sa base libre par un excès d'agent alkylant de formule :



- 5 dans lequel A représente un groupe susceptible de former un anion et 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 organique par exemple choisi parmi le dichlorométhane, le chloroforme, l'acétone ou l'acétonitrile, à une température comprise entre la température ambiante et le reflux pendant une à 10 plusieurs heures pour obtenir après traitement selon les méthodes habituelles et après déprotection éventuelle, un mélange des conformères axiaux et équatoriaux des sels d'ammonium quaternaires.

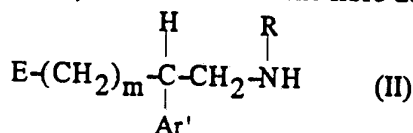
- Dans le cas où A $\ominus$ représente un anion non pharmacologiquement acceptable ou, de toute façon, lorsqu'on souhaite obtenir un anion différent de celui obtenu à la fin de la 15 réaction de quaternarisation, on peut échanger cet anion par un autre anion, par exemple un chlorure par action de l'acide approprié, éventuellement par élution du composé (I) sur une résine échangeuse d'ion, comme la résine Amberlite IRA68® ou DuoliteA375®.

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

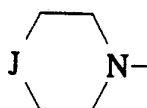
- 20 Chacun des conformères axiaux ou équatoriaux des composés (I) sous forme de racémiques ou sous forme d'énantiomères R ou S optiquement purs fait partie de l'invention.

Les composés (Ia) sont préparés par un procédé selon lequel :

- a) on traite une amine libre de formule :



- 25 dans laquelle m, Ar' et R sont tels que définis précédemment et E représente un groupe O-protégé tel que par exemple 2-tétrahydropyranyloxy ou un groupe :

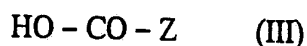


dans lequel J est tel que défini précédemment étant entendu que :

- 30 lorsque J représente le groupe $Ar-(CH_2)_x-\overset{\overset{X_1}{|}}{C}$,

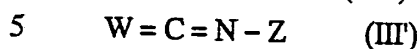
où X₁ est un hydroxyle, cet hydroxyle est protégé ;

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

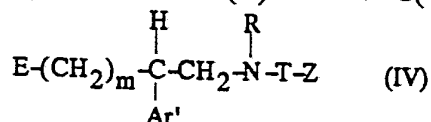


dans laquelle Z est tel que défini précédemment étant entendu que lorsque le groupe Z contient un hydroxyle, cet hydroxyle est protégé, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (Ia) où T est $-\text{CO}-$,

– soit avec un iso(thio)cyanate de formule :

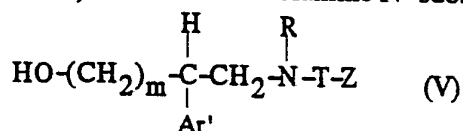


dans laquelle W et Z sont tels que définis précédemment, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (Ia) où T est $-\text{C}(\text{W})-\text{NH}-$, pour former le composé de formule :



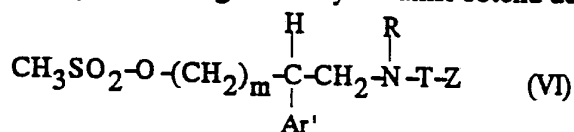
– b) puis, lorsque E représente le 2-tétrahydropyranyloxy, on élimine le groupe 2-tétrahydropyranyle par action d'un acide,

– c) on traite l'alcanolamine N-substituée ainsi obtenue de formule :

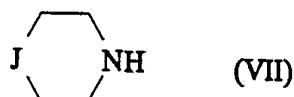


avec le chlorure de méthanesulfonyle ;

– d) on fait réagir le mésylate ainsi obtenu de formule :



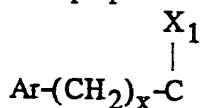
avec une amine secondaire de formule :



dans laquelle J est tel que défini précédemment ; et

– e) après déprotection éventuelle de l'hydroxyle représenté par X_1 , on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu en un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Pour préparer les nouveaux composés de formule (Ia) où J est un groupe

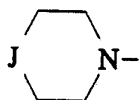


25 dans lequel Ar est tel que défini ci-dessus, x est zéro et X_1 est l'hydrogène, on fait réagir, dans l'étape (d), le composé (VI) avec une 4-Ar-pipéridine (Ar étant tel que défini ci-dessus).

Plus particulièrement, pour préparer les composés préférés de formule (Ia'), le mésylate de formule (VI) est mis en réaction avec la 4-phénylpipéridine (formule VII, J = benzylidène), bien connue en littérature.

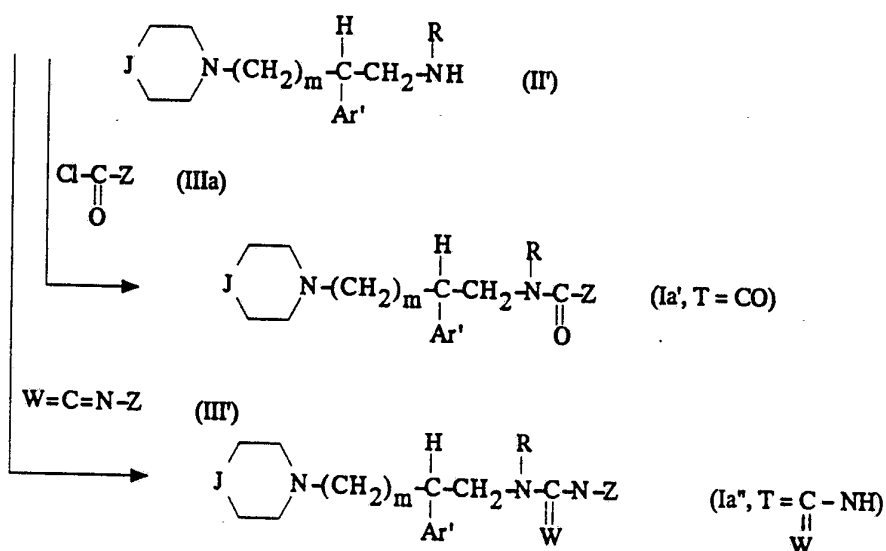
Comme dérivé fonctionnel de l'acide (III), on utilise l'acide lui-même, convenablement activé par exemple par le cyclohexylcarbodiimide ou par l'hexafluorophosphonate de benzotriazolyl N-oxytrisdiméthylaminophosphonium (BOP), ou bien un des dérivés fonctionnels qui réagissent avec les amines, par exemple un anhydride, un anhydride mixte, le chlorure d'acide ou un ester activé. Lorsque Z est un groupe OM, l'acide concerné est l'acide carbonique et, comme dérivé fonctionnel, on utilise le monochlorure, à savoir un chloroformiate Cl-CO-OM.

Lorsque comme produit de départ on utilise un composé de formule (II) où E représente un groupe :



le procédé de préparation des composés (Ia) peut être représenté et illustré en détail par le SCHEMA 1 ci-après :

SCHEMA 1



Dans la formule (IIIa) ci-dessus, on considère le chlorure d'acide comme dérivé fonctionnel réactif de l'acide (III). On peut cependant utiliser un autre dérivé fonctionnel ou on peut partir de l'acide libre (III) en réalisant un couplage de (II') avec le BOP, puis, en additionnant l'acide (III) en présence d'une base organique comme par exemple la triéthylamine, dans un solvant comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, à température ambiante ; les composés (Ia') obtenus sont isolés et purifiés selon les méthodes habituelles, comme par exemple la chromatographie ou la recristallisation.

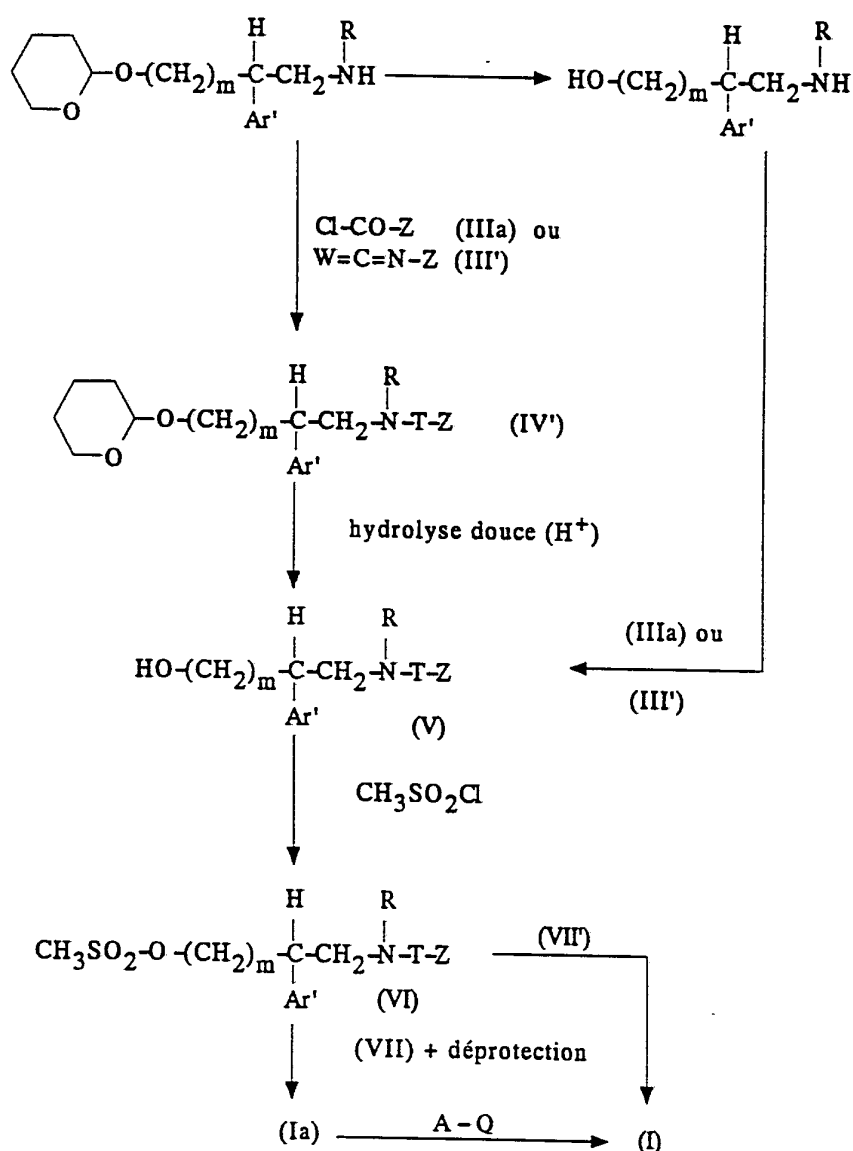
On peut faire aussi réagir (II') avec un iso(thio)cyanate $\text{W} = \text{C} = \text{N}-\text{Z}$ (III') dans un solvant inerte anhydre tel que par exemple le benzène, pendant une nuit à température ambiante puis traiter le mélange réactionnel selon les méthodes habituelles pour obtenir les composés (Ia'').

Lorsque comme produit de départ on utilise un composé de formule (II) où E représente un groupe 2-tétrahydropyranyloxy, le procédé de la présente invention peut être représenté et illustré à partir du SCHEMA 2.

Les réactions du composé (II'') avec les réactifs (IIIa) et (III') se déroulent comme décrit ci-dessus pour le Schéma 1, le chlorure d'acide (IIIa) pouvant être remplacé par un autre dérivé fonctionnel ou par l'acide libre activé par exemple par le BOP.

L'intermédiaire (IV'') ainsi obtenu est déprotégé par hydrolyse acide douce pour conduire au composé hydroxylé libre (V) duquel on prépare le mésylate (VI) pour le substituer par une amine secondaire de formule (VII) pour obtenir finalement les composés (Ia).

SCHEMA 2



Les produits de formule (Ia) ainsi obtenus sont isolés, sous forme de base libre ou de sel, selon les techniques classiques.

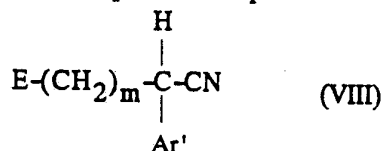
Lorsque le composé de formule (Ia) est obtenu sous forme de base libre, il peut être purifié ou cristallisé par salification par traitement avec un acide dans un solvant organique. Ainsi, par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un alcool tel que l'isopropanol, avec une solution de l'acide choisi dans le même solvant, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques. Ainsi, on prépare par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate.

A la fin de la réaction, les composés de formule (Ia) ou, plus particulièrement, de formule (Ia') peuvent être isolés sous forme d'un de leurs sels, par exemple le chlorhydrate ou l'oxalate. 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.

La résolution des mélanges racémiques (Ia) ou, plus particulièrement, (Ia') permet d'isoler les énantiomères.

On peut aussi effectuer le dédoublement de mélanges racémiques des produits de formule (II), notamment des produits de formule (II'') et (II''') ou de leurs précurseurs, afin de préparer les énantiomères des produits de formule (Ia) ou, plus particulièrement, de formule (Ia').

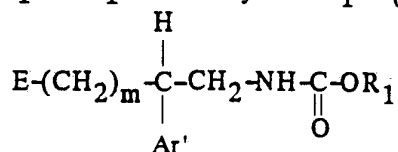
Les composés de départ de formule (II) sont préparés à partir de nitriles de formule :



dans laquelle m, E et Ar' sont tels que définis ci-dessus, par réduction du nitrile.

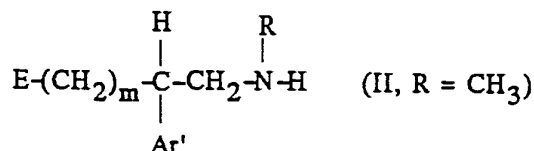
Pour la préparation des composés de formule (II) où R est l'hydrogène, les nitriles de départ de formule (VIII) sont soumis à une hydrogénation dans un alcool, tel que l'éthanol, en présence d'un catalyseur tel que le nickel de Raney, et l'amine libre primaire peut être isolée selon les méthodes classiques.

Lorsqu'on souhaite préparer les composés de formule (II) où R est le groupe méthyle, on traite l'amine libre, obtenue par hydrogénation du nitrile (VIII) comme décrit ci-dessus, avec un chloroformiate, par exemple avec le chloroformiate de formule Cl-CO-OR₁, où R₁ est un alkyle en C₁-C₆, pour obtenir les carbamates de formule :



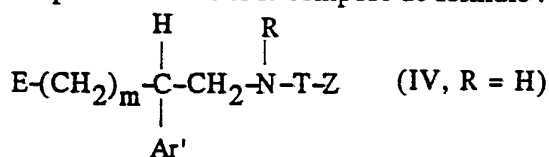
qui sont ensuite réduits par des moyens connus, tels que l'action d'un agent réducteur comme par exemple un hydruire métallique, tel que l'hydruire de sodium et d'aluminium, l'hydruire de lithium et d'aluminium ou par un hydruire de bore, tel que le diméthylsulfure de borane. La réduction est réalisée dans un solvant, tel que l'éther, le toluène ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre la température ambiante et 60°C.

5 L'amine ainsi obtenue de formule :



est isolée selon les méthodes habituelles.

On peut aussi traiter le composé de formule :



10

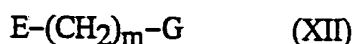
dans laquelle m, E, Ar', T et Z sont tels que définis précédemment par un halogénure d'alkyle en présence d'une base forte telle que par exemple un hydruire métallique comme par exemple l'hydruire de sodium, dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane chauffé au reflux pour préparer les composés (IV) dans lesquels R est autre que l'hydrogène.

15

Les nitriles de formule (VIII) sont préparés à partir de nitriles de formule :



qui par alkylation avec un composé de formule :

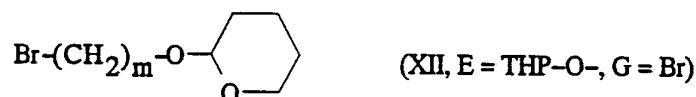


20

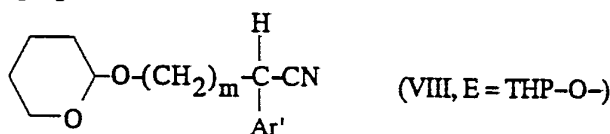
dans laquelle m et E sont tels que définis ci-dessus et G est un atome d'halogène, par exemple un atome de brome ou un groupe hydroxy protégé, donnent les composés (VIII) désirés.

25

La synthèse des nitriles de formule (VIII) où E est un groupe 2-tétrahydropyranyloxy est réalisée à partir d'un dérivé 2-tétrahydropyranyloxy (THP-O) obtenu par réaction entre un alcool de formule $\text{Br}-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ avec m tel que défini précédemment et le dihydropyrane pour conduire au composé :

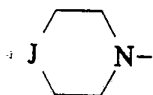


qui est ensuite additionné, en présence d'hydruire alcalin sur le dérivé acétonitrile (XI) pour préparer l'intermédiaire de formule :

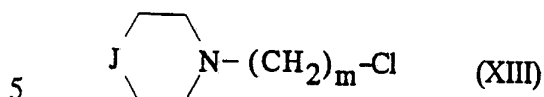


30

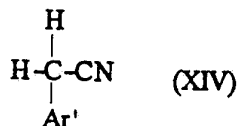
La synthèse des nitriles de formule (VIII) où E représente un groupe :



où J est tel que défini précédemment, est effectuée selon des méthodes connues par addition sur des dérivés chlorés de formule :

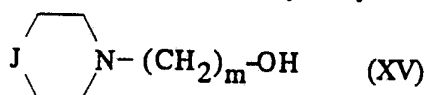


d'un dérivé nitrile de formule :

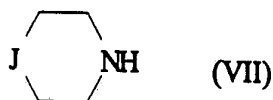


en présence d'amidure de sodium dans un solvant tel que le toluène à des températures comprises entre 30° et 80°C.

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

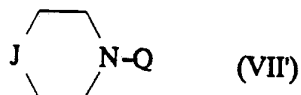


lui-même préparé à partir de l'amine de formule (VII) dans laquelle, si $X_1 = \text{OH}$, le groupe hydroxyle est éventuellement protégé par un groupe O-protecteur selon les méthodes habituelles,



amine sur laquelle on fait réagir, si $m = 2$, l'oxyde d'éthylène et, si $m = 3$, un halogéno-3 propanol.

Une alternative à la préparation des composés (I) selon l'invention consiste à faire réagir une amine tertiaire de formule :



dans laquelle J et Q sont tels que définis précédemment pour (I) avec le composé méthanesulfonate (VI) pour obtenir directement l'ammonium quaternaire (I) pour lequel $\text{A}^\ominus$ est représenté par l'anion méthanesulfonate. Cette réaction est réalisée selon les méthodes habituelles bien connues de l'homme de l'art. L'anion méthanesulfonate ainsi obtenu est ensuite éventuellement échangé par un autre anion choisi parmi $\text{A}^\ominus$ tel que défini ci-dessus, par exemple par l'anion chlorure en utilisant une résine échangeuse d'ions comme indiqué ci-dessus.

Les amines de formule (VII) et (VII') sont connues en littérature. Une méthode pour leur préparation est décrite dans le brevet GB 1060160.

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais biochimiques et pharmacologiques.

5 Ainsi, les composés selon l'invention antagonisent la liaison de la Substance P à son récepteur avec un K_i compris entre 0,1 et 800 nM dans des essais réalisés sur le cortex de rat et avec un K_i compris entre 0,01 et 30 nM dans des essais réalisés sur la lignée cellulaire lymphoblastique IM9.

10 Les composés de la présente invention sont peu toxiques ; notamment, leur toxicité aiguë est compatible avec leur utilisation comme médicament. Pour une telle utilisation, on administre aux mammifères une quantité efficace d'un composé de formule (I).

Les composés de la présente invention sont généralement administrés en unités 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.

15 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).

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 selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

20 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, topique 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, 30 intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif 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 on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon 35 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.

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 dichlorotétrafluoroéthane 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.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α , β , γ cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine, méthyl- β -cyclodextrine.

Les compositions susdites peuvent également renfermer d'autres produits actifs tels que, par exemple, des bronchodilatateurs, des antitussifs ou des antihistaminiques.

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.

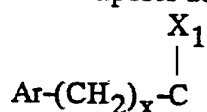
Selon une autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des produits de formule (I) pour la préparation de médicaments destinés à traiter des troubles physiologiques associés à un excès de tachykinines, notamment de Substance P. Plus particulièrement, par exemple, les troubles du système nerveux central, les maladies

neurodégénératives, les troubles respiratoires, les maladies inflammatoires, les troubles du système gastrointestinal, les troubles circulatoires, la douleur, la migraine. La présente invention inclut aussi une méthode pour traiter lesdites affections aux doses indiquées ci-dessus.

- 5 Les composés intermédiaires de formule (Ia) sont préparés selon le procédé décrit dans la présente description et selon la demande de brevet EP-A-428434 et EP-A-0474561. La protection des intermédiaires de synthèse comportant des fonctions aminées est réalisée selon des méthodes connues, par exemple selon EP-A-512901.

- 10 Les composés (Ia) optiquement purs sont également obtenus selon le procédé décrit dans la demande EP-A-428434 et EP-A-0474561.

Les composés de formule (Ia) dans laquelle J est



- où Ar est tel que défini ci-dessus, x est zéro et X_1 est l'hydrogène, notamment les composés de formule (Ia'), sont eux aussi des puissants antagonistes de la Substance P, plus particulièrement, le composé (I'b), dont le K_i est compris entre 0,3 et 0,6 nM dans des essais réalisés respectivement sur le cortex de rat et sur la lignée cellulaire lymphoblastique IM9.

- 15 Les spectres de résonnance magnétique nucléaire du proton ^1H ont été effectués à 200 MHz. Les spectres de résonnance magnétique nucléaire du ^{13}C ont été effectués à 50 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.

Les points de fusion, F, ont été mesurés au banc chauffant Koffler.

(a) ou (e) signifient la position axiale ou équatoriale du substituant Q.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

PREPARATIONS

- 25 A. AMINOALCOOLS.

PREPARATION I.

(a) α -(2-Tétrahydropyranyloxyéthyl)-2-(3,4-dichlorobenzène)acétonitrile.

- 16,5 g d'hydruure de sodium à 80 % dans l'huile sont mis en suspension dans 200 ml de tétrahydrofurane sec. On ajoute goutte à goutte à 20°C, en 30 minutes, une solution de 100 g de 3,4-dichlorophénylacétonitrile dans 500 ml de tétrahydrofurane puis on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 2 heures. Le mélange est refroidi à -20°C et on ajoute une solution de 118 g de 1-bromo-2-tétrahydropyranyl-oxyéthane dans 100 ml de tétrahydrofurane, on laisse revenir le mélange à température ambiante et après 2 heures on ajoute une solution de 50 g de chlorure d'ammonium dans 3 litres d'eau. On extrait avec 1,5 litres d'éther, lave avec une solution saturée de NaCl, décante, sèche sur MgSO_4 , et concentre sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice,

éluant : CH_2Cl_2 puis acétate d'éthyle 95-5 (v/v). Les fractions de produit pur sont concentrées sous vide pour fournir 118 g d'une huile.

(b) 2-(2-Tétrahydropyranyloxyéthyl)-2-(3,4-dichlorobenzène)éthanamine.

118 g du nitrile obtenu précédemment sont mis en solution dans 700 ml d'éthanol absolu. On ajoute 300 ml d'ammoniaque concentrée puis, sous balayage d'azote, on ajoute du nickel de Raney (10 % de la quantité de nitrile de départ). On hydrogène ensuite sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante et pression ordinaire.

16 litres sont absorbés en 4 heures. Le catalyseur est séparé par filtration sur célite, le filtrat est concentré sous vide, le résidu est repris dans une solution saturée de NaCl. Après extraction à l'éther et séchage sur MgSO_4 , on obtient 112 g d'une huile.

(c) 2-(2-Hydroxyéthyl)-2-(3,4-dichlorobenzène)éthanamine.

81 g du produit obtenu précédemment selon (b) sont dissous dans 38 ml de méthanol. On ajoute 80 ml d'une solution d'éther éthylique saturée d'acide chlorhydrique en maintenant la température entre 20 et 25°C. On agite pendant 30 minutes à température ambiante, puis concentre à sec. On dissout le résidu dans 250 ml d'eau, lave deux fois à l'éther éthylique, alcalinise avec une solution de NaOH, extrait au CH_2Cl_2 . Après séchage sur MgSO_4 , on concentre sous vide, à sec, reprend dans 800 ml d'éther isopropylique, sépare un insoluble par filtration sur Célite, concentre sous vide à environ 300 ml, amorce avec des cristaux d'aminoalcool, agite pendant une nuit. On filtre, rince à l'éther isopropylique puis au n-pentane. On obtient 30,2 g du produit attendu. F = 90-91°C.

(d) 2-(2-Hydroxyéthyl)-2-(3,4-dichlorobenzène)éthanamine (+).

A une solution bouillante de 29 g d'acide D (-) tartrique dans 800 ml de méthanol, on ajoute une solution de 44,7 g de produit obtenu selon l'étape (c) précédente dans 300 ml de méthanol. On laisse revenir à température ambiante et agite pendant 4 heures. On filtre, rince à l'éthanol puis à l'éther. On obtient 34,1 g de tartrate. On recristallise dans 1,75 l de méthanol pour obtenir 26,6 g de tartrate.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4,2^\circ \quad (c = 1, \text{ dans } \text{H}_2\text{O})$$

Ce tartrate est repris dans 120 ml d'eau. On alcalinise avec une solution de NaOH, extrait deux fois au CH_2Cl_2 , sèche sur MgSO_4 , concentre sous vide, à sec. On reprend dans un peu d'éther isopropylique, ajoute du n-pentane, filtre pour obtenir 15,4 g du produit attendu. F = 79-80°C.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 9,4^\circ \quad (c = 1, \text{ dans}$$

$\text{CH}_3\text{OH})$

(e) Chlorhydrate de N-méthyl-2-(2-hydroxyéthyl)-2-(3,4-dichlorobenzène)éthanamine (+).

(e1) N-[4-Hydroxy-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]carbamate d'éthyle.

15 g de produit obtenu selon l'étape (d) précédente sont dissous dans 200 ml de CH_2Cl_2 . On ajoute 9,9 ml de triéthylamine. On refroidit à 0°C et ajoute goutte à goutte à cette température une solution de 6,3 ml de chloroformiate d'éthyle dans 30 ml de CH_2Cl_2 . Après 15 minutes, on lave à l'eau puis avec une solution d'HCl diluée, puis avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . Après séchage sur MgSO_4 on concentre sous vide, à sec, pour obtenir 20 g de produit sous forme d'huile.

(e2) Réduction du groupe éthoxycarbone en groupe méthyle.

A 5,1 g d'hydruure de lithium/aluminium en suspension dans 60 ml de THF anhydre, on ajoute une solution de 20 g de produit obtenu selon l'étape (e1) précédente dans 150 ml de THF anhydre. On chauffe à reflux pendant 1 heure. On hydrolyse avec 20 ml d'eau, sépare le minéral par filtration, concentre sous vide, à sec. L'huile obtenue est dissoute dans 100 ml d'acétone. On ajoute de l'éther éthylique saturé d'acide chlorhydrique jusqu'à $\text{pH} = 1$, puis de l'éther éthylique jusqu'au trouble. On agite pendant 1 heure, on filtre les cristaux, rince avec un peu d'acétone, puis avec de l'éther éthylique pour obtenir 11 g de chlorhydrate de N-méthyl-2-(2-hydroxyéthyl)-2-(3,4-dichlorobenzène)éthanamine. $F = 129^\circ\text{C}$.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 8,4^\circ \quad (c = 1, \text{ dans}$$

$\text{CH}_3\text{OH})$

(f) Chlorhydrate de N-méthyl-2-(2-hydroxyéthyl)-2-(3,4-dichlorobenzène)éthanamine (-).

En procédant comme précédemment à partir de l'acide L (+) tartrique on obtient, l'énantiomère (-). $F = 129^\circ\text{C}$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = - 8,4^\circ \quad (c = 1, \text{ dans}$$

$\text{CH}_3\text{OH})$

B. ACIDES PHENYLACETIQUES.

PREPARATION II.

1. ACIDE 3-ISOPROPOXYPHENYLACETIQUE.

L'acide 3-isopropoxyphénylacétique n'est pas connu dans la littérature mais peut être préparé selon des méthodes bien connues pour la préparation d'acides alcoxyphénylacétiques.

(a) 3-Hydroxyphénylacétate d'éthyle.

55 g d'acide 3-hydroxyphénylacétique en solution dans 400 ml d'éthanol 100 sont chauffés à reflux pendant une nuit en présence de quelques gouttes d' H_2SO_4 concentré. On évapore sous vide, à sec, reprend à l'éther éthylique, lave à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . Après séchage sur MgSO_4 , puis évaporation on obtient 58 g d'une huile.

23

(b) 3-Isopropoxyphénylacétate d'éthyle.

5 58 g du produit obtenu précédemment, 88 g de K_2CO_3 et 108 g de 2-iodopropane, en solution dans 300 ml de DMF, sont chauffés à 80-100°C pendant 8 heures. On évapore le DMF sous vide, reprend à l'acétate d'éthyle et lave avec une solution aqueuse à 10 % de K_2CO_3 . Après séchage sur $MgSO_4$ puis évaporation, on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice, éluant : CH_2Cl_2 . On obtient ainsi 61 g d'une huile.

(c) Acide 3-isopropoxyphénylacétique.

10 31 g de produit obtenu précédemment et 20 g de NaOH en solution dans 400 ml d'éthanol, sont chauffés à reflux pendant 2 heures. On évapore à sec, reprend à l'eau et acidifie avec de l'HCl concentré. On extrait à l'éther éthylique lave à l'eau, sèche sur $MgSO_4$ et concentre sous vide, à sec, pour obtenir 27 g de l'acide attendu. F = 33-35°C.

De la même façon, on prépare l'acide 3-éthoxyphénylacétique.

15 PREPARATION II.

2. ACIDE (3-ISOPROPOXYPHENYL)HYDROXYACETIQUE.

(a) 3-Isopropoxybenzaldéhyde.

20 50 g de 3-hydroxybenzaldéhyde sont mis en solution, sous azote, dans 250 ml de DMF. On ajoute 60 g de K_2CO_3 puis 60 ml de 2-iodopropane, chauffe le mélange réactionnel pendant 18 heures à 50°C et le verse dans 2,5 litres d'eau. On extrait à l'éther éthylique, lave avec une solution de NaOH diluée, sèche la phase étherée sur $MgSO_4$ et concentre sous vide pour obtenir 53,5 g d'huile.

(b) (3-Isopropoxyphényl)hydroxyacétonitrile.

25 A 1 g du produit préparé précédemment en suspension dans 3 ml d'eau on ajoute 0,72 g de bisulfite de sodium. Le mélange est laissé pendant 18 heures à température ambiante puis on ajoute une solution de 0,85 g de KCN dans 2 ml d'eau et agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes. On extrait à l'éther éthylique, lave à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et concentre sous vide pour obtenir 1,2 g du composé attendu sous forme d'huile.

30 (c) Acide (3-isopropoxyphényl)hydroxyacétique.

35 Un mélange de 1 g du produit obtenu précédemment dans 1,1 ml d'eau et 1,1 ml d'HCl concentré est chauffé à reflux pendant une heure. On laisse refroidir la solution, extrait à l'éther éthylique, lave la phase étherée à l'eau et extrait avec une solution de NaOH diluée. La phase aqueuse est acidifiée avec HCl puis on extrait à l'éther éthylique, sèche sur $MgSO_4$ et concentre sous vide. L'acide est cristallisé dans un mélange d'éther isopropylique/pentane (50/50) pour fournir 0,42 g du produit attendu ; F = 94°C.

C. DERIVES ACYLES ET DERIVES SULFONYLOXY.

PREPARATION III.

24

1. Acylation via l'acide.

2-(2-Hydroxyéthyl)-2-(3,4-dichlorophényl)-N-(3-isopropoxyphényl)-N-méthyl-acétamide.

5 A 2,8 g d'acide 3-isopropoxyphénylacétique en solution dans 50 ml de CH_2Cl_2 on ajoute 6,05 ml de triéthylamine puis 5,05 g de N-méthyl-2-(2-hydroxyéthyl)-2-(3,4-dichlorobenzène)éthanamine préparée selon EP-A-474561 et 7,08 g de BOP. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est concentré sous vide, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et on lave successivement à l'eau, avec une solution de NaOH diluée, avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur 10 MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide et le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant : CH_2Cl_2 -AcOEt, 96-4 (v/v). La concentration des fractions de produit pur fournit 7,0 g du composé acylé attendu.

2. Acylation via le chlorure d'acide.

15 2-(2-Hydroxyéthyl)-2-(3,4-dichlorophényl)-N-méthyl-2-thiophénecarboxamide (-).

A 8,1 g de produit obtenu selon la PREPARATION I (e) précédente, en suspension dans 120 ml de dichlorométhane, on ajoute 8,4 ml de triéthylamine. On refroidit à 0°C et on ajoute goutte à goutte une solution de 2,97 g de chlorure de l'acide 2-thiophénecarboxylique dans 35 ml de dichlorométhane. Après 15 minutes, on lave à 20 l'eau, avec une solution d'HCl dilué, puis une solution aqueuse de NaHCO_3 . On sèche sur MgSO_4 , filtre et concentre sous vide, à sec. On obtient 9,0 g d'un solide qui est repris dans l'éther éthylique et filtré. F = 107-108°C.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47,2^\circ \quad (c = 1,$$

$\text{CH}_3\text{OH})$.

PREPARATION IV.

1. N-[4-méthanesulfonyloxy-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthyl-3- 25 isopropoxy-phénylacétamide.

11,7 g du produit préparé précédemment selon la PREPARATION III 1. sont mis en solution dans 100 ml de CH_2Cl_2 en présence de 6,68 g de triéthylamine, puis on ajoute goutte à goutte 6,94 g de chlorure de méthanesulfonyle. Le mélange réactionnel est laissé pendant une nuit à température ambiante puis concentré sous vide. Le résidu est repris 30 dans l'acétate d'éthyle et on lave successivement à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl, décante la phase organique, sèche sur MgSO_4 , filtre et concentre sous vide. L'huile résiduelle est concentrée sur gel de silice, éluant : CH_2Cl_2 - CH_3OH , 99-3, (v/v). La concentration des fractions de produit pur fournit 11,04 g du mésylate attendu.

2. N-méthyl-N-[4-méthanesulfonyloxy-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-2- 35 thiophène-carboxamide (-).

A 10,71 g de produit obtenu selon la PREPARATION III 2. précédente, en solution dans 120 ml de CH_2Cl_2 , on ajoute 4,8 ml de triéthylamine. On refroidit à 0°C et on ajoute goutte à goutte 2,7 ml de chlorure de méthanesulfonyle. Après 15 minutes, on lave 2 fois à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de NaCl. On sèche sur MgSO_4 ,
5 filtre et concentre sous vide, à sec pour obtenir une mousse.

D. DERIVES AMINES

PREPARATION V.

1. Chlorhydrate de N-[4-(4-phényl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthyl-3-isopropoxyphénylacétamide.

10 2 g du composé obtenu selon la PREPARATION IV 1. et 1,41 g de 4-phénylpipéridine sont mis en solution dans 10 ml de DMF et le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 3 heures. On concentre la solution sous vide, reprend le résidu dans l'AcOEt, et lave successivement à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl, décante la phase organique, sèche sur MgSO_4 , filtre et concentre sous vide. Le résidu est
15 chromatographié sur gel de silice, éluant : CH_2Cl_2 - CH_3OH , 97-3 (v/v). Les fractions de produit pur sont concentrées sous vide puis la base ainsi obtenue sous forme d'huile est dissoute dans l'éther éthylique et on fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux pour en préparer le chlorhydrate. On obtient 0,27 g du produit attendu. $F = 89-91^\circ\text{C}$.

2. N-[4-(4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthyl-2-thiophénecarboxamide (-).
20

12,12 g du produit obtenu selon la PREPARATION IV 2. précédente et 11,8 g de 4-hydroxy-4-phénylpipéridine sont mis en solution dans 30 ml de DMF et chauffés à 70°C pendant une heure et demie. La solution est versée dans 30 ml d'eau glacée, on sépare un précipité par filtration et on le sèche. Le précipité obtenu est purifié par
25 chromatographie sur gel de silice, éluant : CH_2Cl_2 - CH_3OH , 90-10 (v/v). Les fractions de produit pur sont concentrées sous vide puis, le résidu est cristallisé dans l'éther. $F = 120-121^\circ\text{C}$.

On prépare le chlorhydrate dans l'acétone par addition d'une solution d'éther éthylique saturé d'acide chlorhydrique jusqu'à $\text{pH} = 1$. Le précipité est séparé par filtration et séché.

$$[\alpha]_D^{20} = -51,0^\circ \quad (c = 1,$$

$\text{CH}_3\text{OH})$.

30 3. Chlorhydrate de N-[4-(4-hydroxy-4-phényl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)-butyl]-N-méthyl-4-fluoro-1-naphtylamide.

1,5 g de N-méthyl-N-[4-méthanesulfonyloxy-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-4-fluoro-1-naphtylamide et 1,28 g de 4-hydroxy-4-phénylpipéridine sont chauffés à $80-90^\circ\text{C}$ dans 8 ml de DMF pendant 3 heures. On laisse revenir le mélange réactionnel à
35 température ambiante puis on le verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle et lave successivement la phase organique à l'eau et avec une solution saturée de NaCl. La phase

organique est ensuite séchée sur MgSO_4 , on filtre et concentre sous vide. L'huile résiduelle est chromatographiée sur gel de silice H, éluant : CH_2Cl_2 - CH_3OH , 98-2, (v/v). Le chlorhydrate des fractions de produit pur est préparé puis recristallisé dans un mélange acétone et acétate d'éthyle pour fournir 2,1 g du produit attendu. $F = 180^\circ\text{C}$.

- 5 4. Chlorhydrate de N-[4-(4-benzyl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthyl-3-éthoxy-1-phénylacétamide.

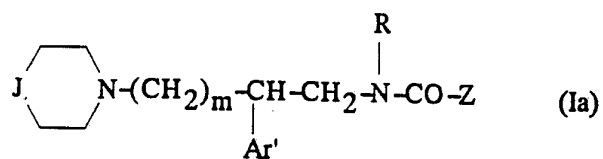
A une solution de 2 g de N-(4-benzyl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)-N-méthylbutylamine et de 0,8 g d'acide 3-éthoxyphénylacétique dans 40 ml de CH_2Cl_2 , on ajoute 2 ml de triéthylamine puis 2,2 g de BOP. Le mélange réactionnel est laissé
10 pendant une heure à température ambiante puis concentré sous vide. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et on lave successivement à l'eau, avec une solution diluée de NaOH puis avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice, éluant : CH_2Cl_2 - CH_3OH , 100 + 1,7 (v/v). On prépare le chlorhydrate des
15 fractions de produit pur et on obtient 1,65 g du chlorhydrate attendu. $F = 130^\circ\text{C}$.

5. Chlorhydrate de N-[4-(4-benzyl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthyl-3,5-diméthoxyphénylacétamide.

En procédant comme précédemment selon la PREPARATION V 4. et en utilisant l'acide 3,5-diméthoxyphénylacétique préparé selon Tetrahedron Letters, 1991, 32, 23,
20 2663-2666 on obtient le produit attendu. $F = 150^\circ\text{C}$.

Les composés de formule (Ia) précurseurs non quaternaires des composés (I) selon l'invention, répertoriés dans le TABLEAU A ci-après, ont été préparés en mettant en oeuvre les PREPARATIONS indiquées ci-dessus.

TABLEAU A



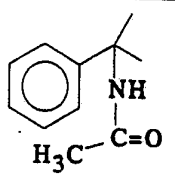
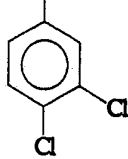
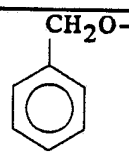
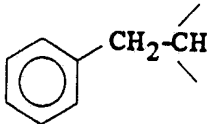
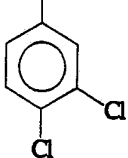
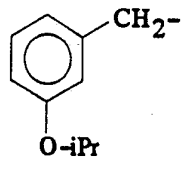
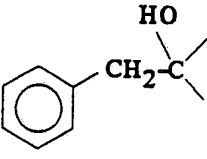
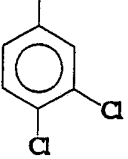
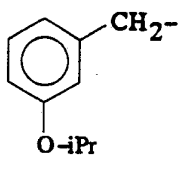
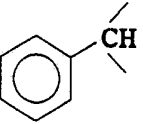
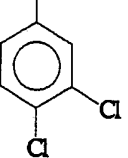
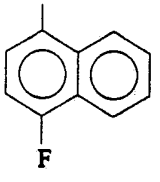
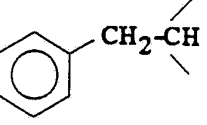
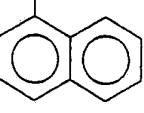
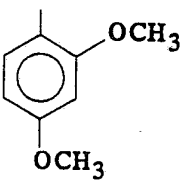
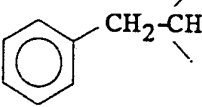
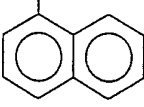
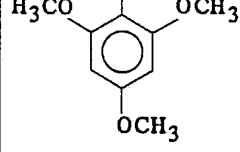
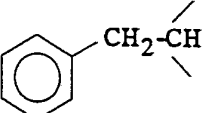
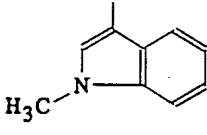
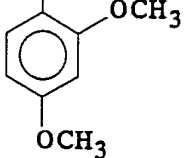
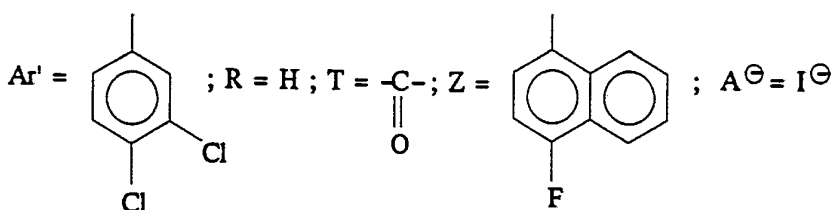
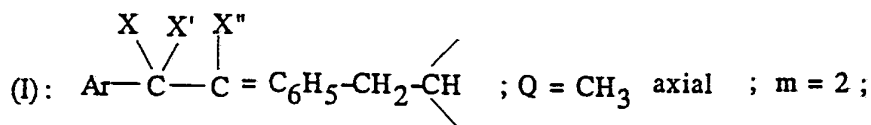
	m	Ar'	R	Z	F; °C
	3		CH ₃		121
	2		CH ₃		123
	2		CH ₃		134
	2		CH ₃		énantiomère (-) 140
	3		H		121

TABLEAU A (suite)

	2		H		132
	2		H		124

EXEMPLE 1 (Composé 1).

5

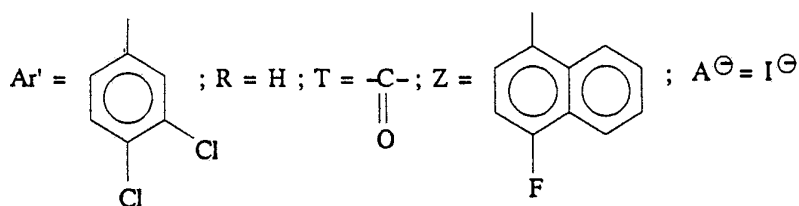
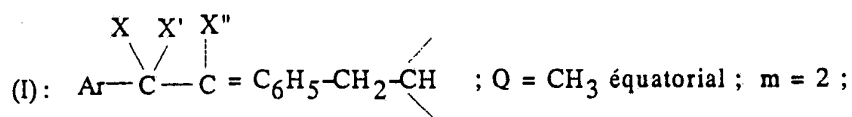


2 g de N-[4-(benzyl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-4-fluoro-1-naphtyl-amide préparés comme indiqué ci-dessus selon EP-A-428434 sont mis en solution dans 20 ml d'iodure de méthyle. La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures puis concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant: CH₂Cl₂-CH₃OH 97/3 (v/v), puis CH₂Cl₂-CH₃OH 95/5 (v/v). Le premier produit élué correspond à celui dont le méthyle en position 1 sur l'azote de la pipéridine est en position axiale. La fraction correspondante est concentrée sous vide pour fournir 1,3 g d'iodure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(4-fluoro-1-naphtoylamino)]butyl]-4-benzyl-N(a)-méthyl-1-pipéridinium. F = 120-122°C.

RMN ¹H : 7 H entre 1,3 et 2,4 (2CH₂ et CH pipéridine, -CH₂b) ; 14 H entre 2,45 et 3,9 (2CH₂N pipéridine, CH₂ Ar, N⁺ CH₃, N⁺ CH₂, CH Ar', NH-CH₂) ; 14 H entre 7 et 8,2 (tous les H aromatiques) ; 1 H à 8,5 (NH) ; DMSO à 2,49.

20

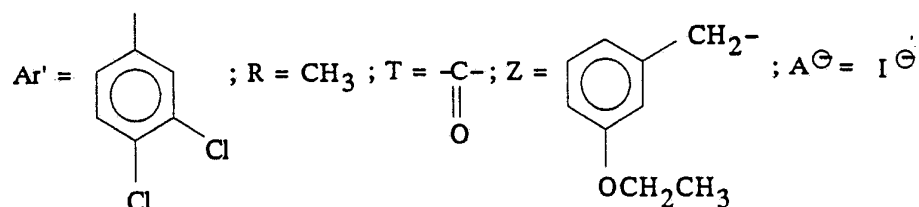
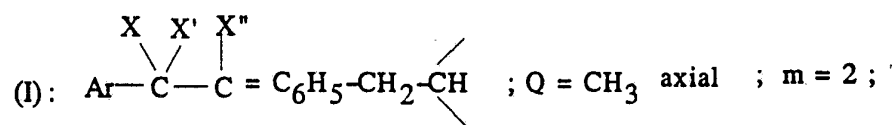
EXEMPLE 2 (Composé 2).



En procédant comme décrit précédemment à l'EXEMPLE 1 et en recueillant la fraction éluee en deuxième lieu, on obtient 0,3 g de l'iodure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(4-fluoro-1-naphtoylamino)]butyl]-4-benzyl-N(e)-méthyl-1-pipéridinium dont le méthyle en position 1 sur l'azote de la pipéridine est en position équatoriale. F = 120-122°C.

RMN : ^1H : 7 H entre 1,3 et 2,4 (2CH₂ et CH pipéridine, CH₂b) ; 14 H entre 2,45 et 4 (2CH₂N pipéridine, CH₂ Ar, N⁺ CH₃, N⁺ CH₂, CH Ar', CH₂ NH) ; 14 H entre 7 et 8,3 (tous les H aromatiques) ; 1 H à 8,6 (NH) ; DMSO à 2,49.

EXEMPLE 3 (Composé 3).

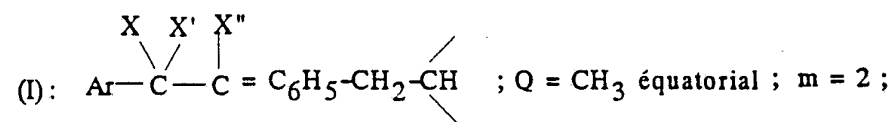


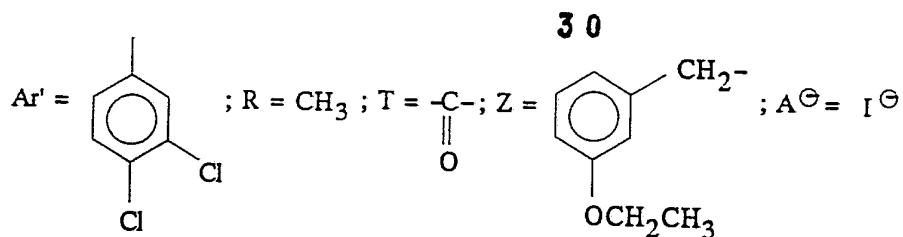
15

En procédant selon l'EXEMPLE 1 et en utilisant le N-[4-(4-benzyl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthyl-3-éthoxy-1-phénylacétamide comme produit de départ on prépare l'iodure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(N-méthyl-3-éthoxyphényl-1-acétamido)butyl]-4-benzyl-N(a)-méthyl-1-pipéridinium. F = 90°C.

20

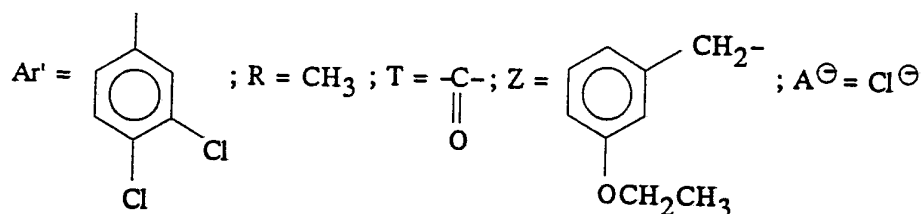
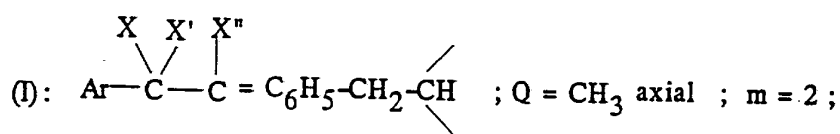
EXEMPLE 4 (Composé 4).





En procédant selon l'EXEMPLE 2 et en utilisant le N-[4-(4-benzyl-1-pipéridinyl)-3-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthyl-3-éthoxy-1-phénylacétamide comme produit de départ on prépare l'iodure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(N-méthyl-3-éthoxy-phényl-1-acétamido)butyl]-4-benzyl-N(e)-méthyl-1-pipéridinium. F = 105°C.

EXEMPLE 5 (Composé 5).



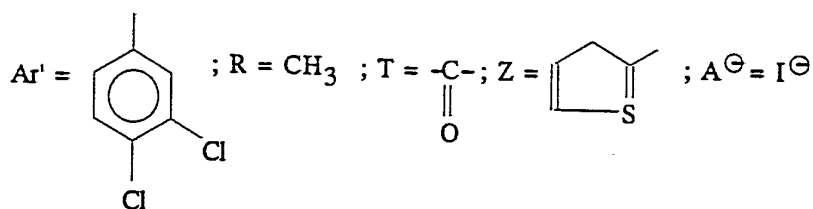
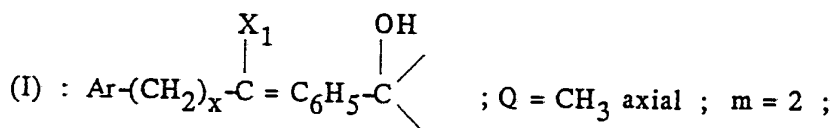
10

1 g de l'iodure obtenu selon l'EXEMPLE 3 (composé 3) est mis en solution dans 5 ml d'éthanol à 95°. On conditionne 40 ml de résine Duolite A 375[®] sous forme de chlorure et on élue sur cette colonne la solution préparée précédemment en rinçant ensuite à l'éthanol 95°. L'éluat est concentré sous vide et le résidu est repris dans l'éther. On filtre pour obtenir 0,69 g du chlorure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(N-méthyl-3-éthoxyphényl-1-acétamido)butyl]-4-benzyl-N(a)-méthyl-1-pipéridinium. F = 105°C.

15

EXEMPLE 6 (Composé 6).

20



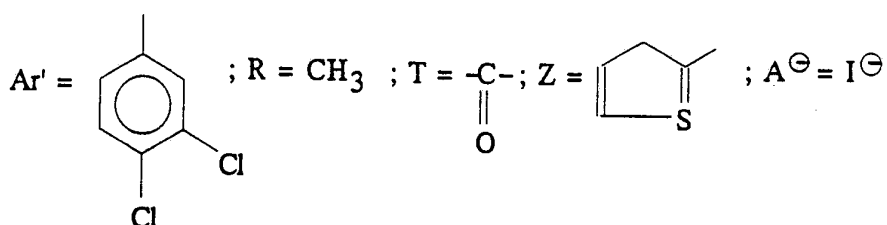
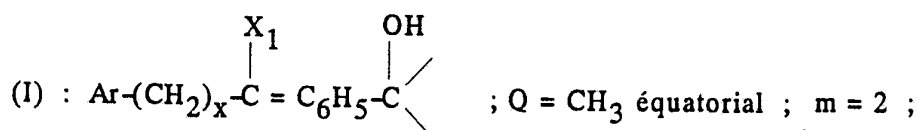
En procédant comme précédemment selon l'EXEMPLE 1, on prépare par alkylation avec l'iodure de méthyle, l'iodure de pipéridinium à partir du N-[4-(4-hydroxy-4-

phényl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthyl-2-thiophénecarboxamide (-) décrit ci-dessus selon la PREPARATION V 2. Le composé dont le méthyle est en position axiale sur l'azote de la pipéridine, l'iodure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(N-méthyl-2-thiénylamino)butyl]-4-hydroxy-4-phényl-N(a)-méthyl-1-pipéridinium (-), est élué en premier. F = 150°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -44,9^\circ \quad (c = 1,$$

CH₃OH).

EXEMPLE 7 (Composé 7).



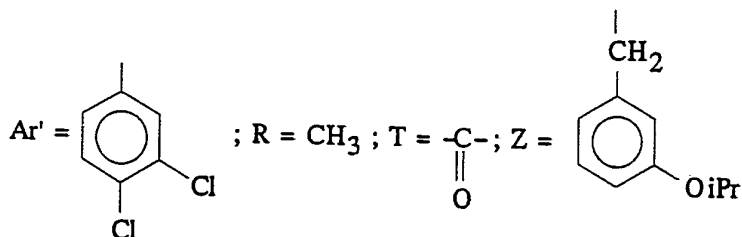
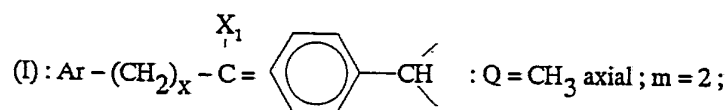
10

En procédant selon l'EXEMPLE 6 et en recueillant le composé élué en deuxième lieu on obtient le sel quaternaire de l'iodure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(N-méthyl-2-thiénylamino)butyl]-4-hydroxy-4-phényl-N(e)-méthyl-1-pipéridinium (-) dont le méthyle en position 1 sur l'azote de la pipéridine est en position équatoriale. F = 130°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -5,1^\circ \quad (c = 1,$$

CH₃OH).

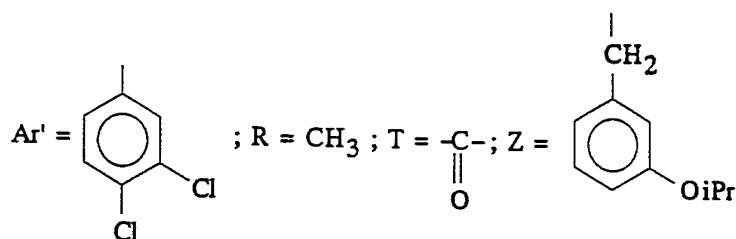
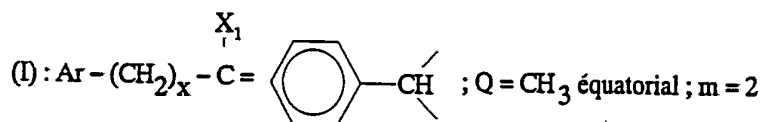
EXEMPLE 8 (Composé 8).



- 5 En procédant selon l'EXEMPLE 1 et en faisant réagir 1,1 g de N-[4-(4-phényl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]N-méthyl-3-isopropoxyphénylacétamide préparé selon la PREPARATION V 1., avec 10 ml d'iodure de méthyle, on obtient en recueillant la première fraction éluée de la chromatographie, 0,53 g d'iodure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(N-méthyl-3-isopropoxyphénylacétylamino)butyl]-4-phényl-N(a)méthyl-1-pipéridinium. F = 105-107°C.

10 RMN ^{13}C : $\text{N}^+ - \text{CH}_3$: 33 ; $\text{N}^+ - \text{CH}_2-$: 56.

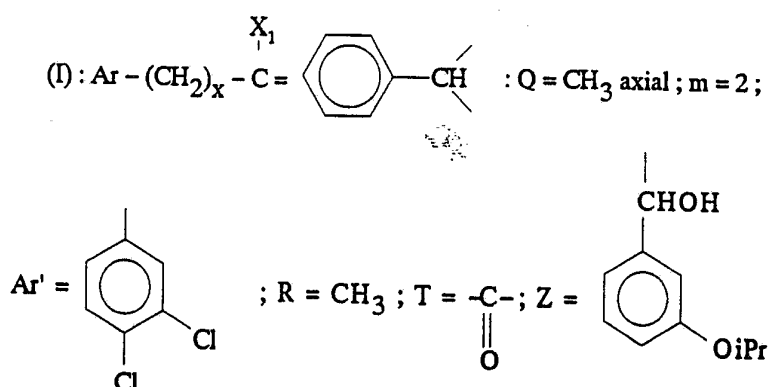
EXEMPLE 9 (Composé 9).



- 15 En procédant selon l'EXEMPLE 8 et en recueillant la deuxième fraction éluée de la chromatographie, on obtient l'iodure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(N-méthyl-3-isopropoxyphénylacétylamino)butyl]-4-phényl-N(e)-méthyl-1-pipéridinium. F = 112-114°C.

20 RMN ^{13}C : $\text{N}^+ - \text{CH}_3$: 44 ; $\text{N}^+ - \text{CH}_2-$: 46.

EXEMPLE 10 (Composé 10)



5 A) A 5,85 g de 2-(2-hydroxyéthyl)-2-(3,4-dichlorobenzène)éthaneamine obtenue selon la PREPARATION I (c) en solution dans 150 ml d'AcOEt on ajoute 6 g de dicarbonate de diterbutyle dans 25 ml d'AcOEt, laisse le mélange à température ambiante pendant 20 minutes puis chauffe à reflux pendant 30 minutes. On concentre sous vide et on obtient 8,35 g de N-[4-hydroxy-2-(3,4-

10 dichlorophényl)butyl]carbamate de *ter*-butyle.

B) A 8,35 g du carbamate obtenu précédemment en solution dans 100 ml de CH_2Cl_2 on ajoute à -20°C , 4 ml de triéthylamine et 2,14 ml de chlorure de mésyle. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 2 heures puis extrait à l'éther diéthylique. La phase étherée est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée sous vide pour fournir 9,87 g de N-

15 [4-méthanesulfonyloxy-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]carbamate de *ter*-butyle.

C) 9,87 g du mésylate préparé précédemment et 8,05 g de phényl-4-pipéridine sont mis en solution dans 20 ml de DMF et le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 2 heures. On ajoute 100 ml d'eau et extrait à l'AcOEt. La phase organique est décantée, puis successivement on sèche sur Na_2SO_4 , filtre et concentre sous vide pour obtenir 11,8

20 g de N-[4-(4-phényl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]carbamate de *ter*-butyle.

D) A 2,9 g d'hydruure de lithium aluminium en suspension dans 40 ml de THF anhydre, on ajoute une solution de 11,8 g du produit préparé précédemment en solution dans 30 ml de THF anhydre et chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 2 heures.

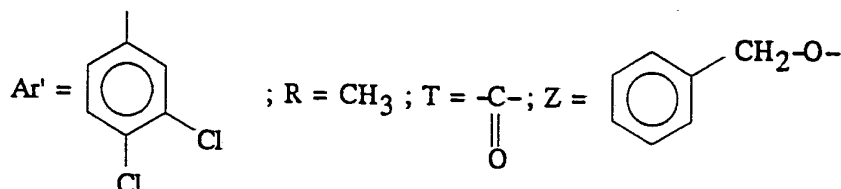
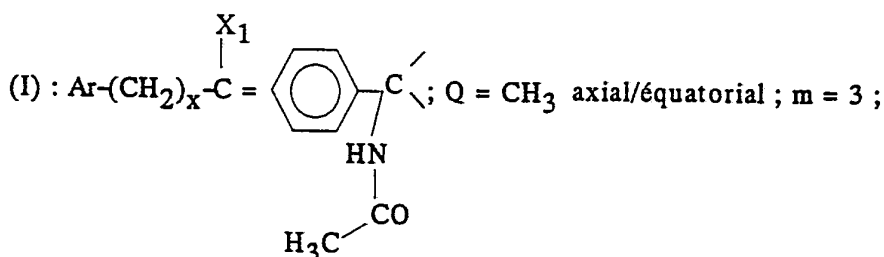
25 On hydrolyse en additionnant 15 ml d'eau, sépare la minéral par filtration et concentre sous vide. On reprend le résidu dans 20 ml de CH_2Cl_2 et 10 ml d'une solution d'éther diéthylique saturé d'HCl puis concentre sous vide pour obtenir 6,7 g de N-[4-(4-phényl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthylamine qui cristallise dans l'acétone.

30 E) A 3 g de l'amine préparée précédemment en solution dans 60 ml de CH_2Cl_2 on additionne successivement 3,17 ml de triéthylamine, 1,40 g d'acide (3-isopropoxyphényl)hydroxyacétique obtenu selon la PREPARATION II. 2. et 3,14 g de

BOP. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une heure puis successivement lavé à l'eau puis avec une solution de NaHCO_3 . On décante la phase organique, sèche sur Na_2SO_4 , filtre et concentre sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice, éluant : CH_2Cl_2 - CH_3OH , 97/3 (v/v). La concentration des fractions de produit pur fournit un résidu huileux auquel on additionne une solution d'éther diéthylique saturée d' HCl pour obtenir 2 g de dichlorhydrate de N-[4-(4-phényl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthyl-a-hydroxyphénylacétamide.

F) On fait réagir de l'iodure de méthyle sur l'acétamide préparé précédemment, dans les mêmes conditions que pour les exemples précédents et on obtient l'iodure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(N-méthyl-a-hydroxyphénylacétamido)butyl]-4-phényl-N(a)-méthyl-1-pipéridinium ; F = 130°C.

EXEMPLE 11 (Composé 11).

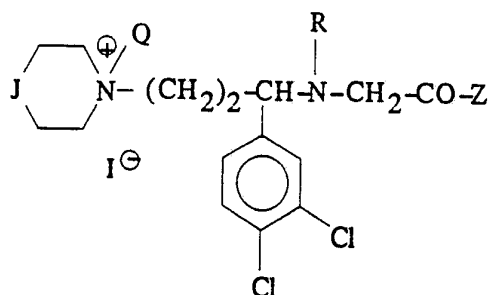


A partir du N-méthyl-N-[5-(4-acétylamino-4-phényl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)pentyl]-N-carbamate de benzyle sur lequel on fait réagir l'iodure de méthyle dans les mêmes conditions que pour les EXEMPLES précédents on obtient l'iodure de 1-[4-(3,4-dichlorophényl)-5-(N-méthylcarbamate de benzyl)pentyl]-4-phényl-4-acétylamino-N(a,e)-méthyl-1-pipéridinium ; F = 133°C.

En procédant selon les PREPARATIONS précédentes et selon les EXEMPLES 1 à 11 ci-dessus, on prépare les composés 12 à 36 décrits dans les TABLEAUX I et II ci-après.

3 5

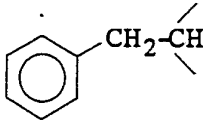
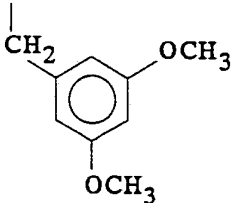
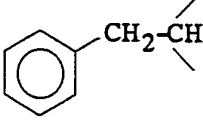
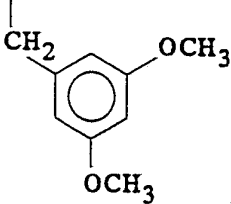
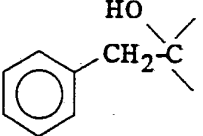
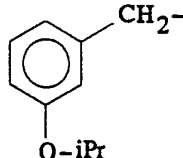
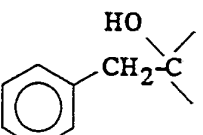
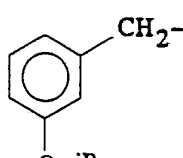
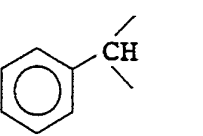
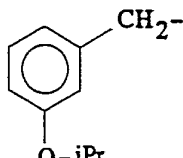
TABLEAU I



5

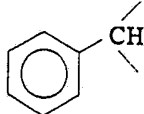
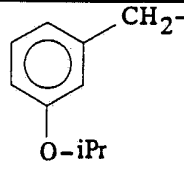
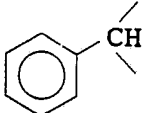
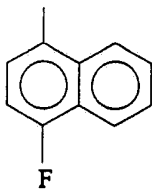
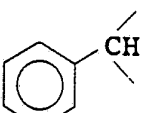
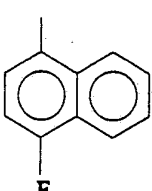
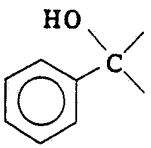
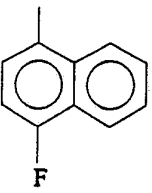
Exemple n°	J	Q (1)	C (2)	R	Z	F; °C
12		CH ₃ (a)	(+,-)	CH ₃		127
13		CH ₃ (a)	-25,6	CH ₃		158- 160
14		CH ₃ (a)	(+,-)	CH ₃		129- 145
15		CH ₃ (e)	(+,-)	CH ₃		136- 155

TABLEAU I (suite 1)

16		CH ₃ (a)	(+,-)	CH ₃		100
17		CH ₃ (e)	(+,-)	CH ₃		115
18		CH ₃ (a)	(+,-)	CH ₃		125- 127
19		CH ₃ (e)	(+,-)	CH ₃		162- 164
20		CH ₃ (a)	-35,5	CH ₃		101- 103

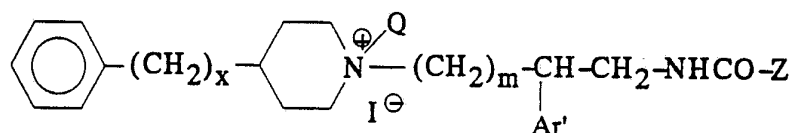
37

TABLEAU I (suite 2)

21		CH ₃ (e)	-7,6	CH ₃		105- 107
22		CH ₃ (a)	-31,9	CH ₃		162- 164
23		CH ₃ (e)	+1,9	CH ₃		154- 156
24		CH ₃ (a)	(+,-)	CH ₃		157

- 5 (1) : Configuration du substituant Q : (a) = axial, (e) = équatorial ; (2) : Configuration absolue du carbone asymétrique et α_D en ° à 25°C, C = 1 dans CH₃OH.

TABLEAU II



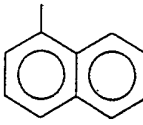
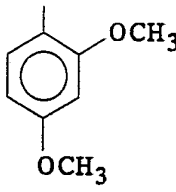
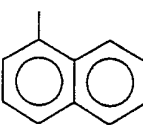
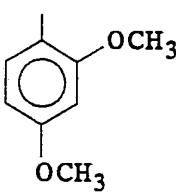
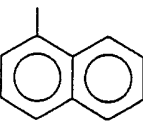
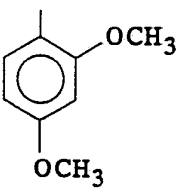
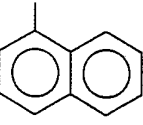
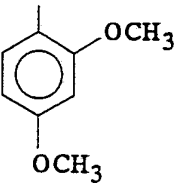
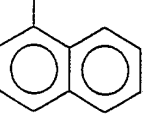
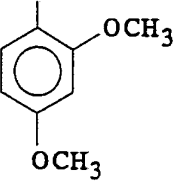
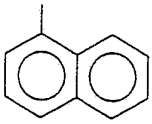
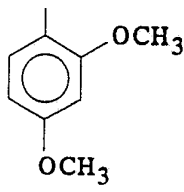
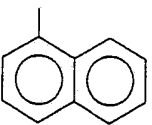
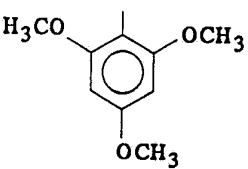
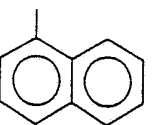
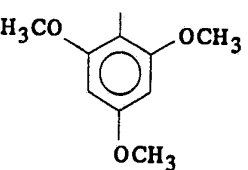
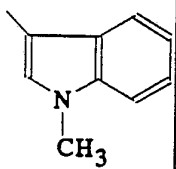
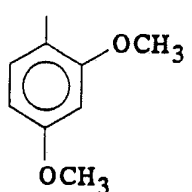
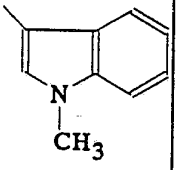
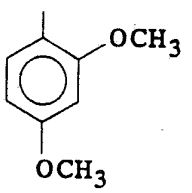
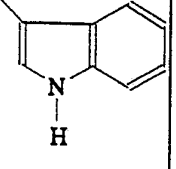
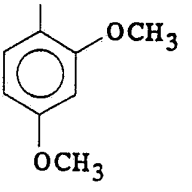
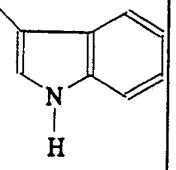
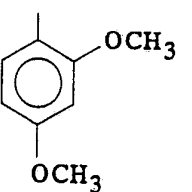
Exemple n°	x	Q (1)	m	Ar'	Z	F; °C
25	0	CH ₃ (a)	2			130- 132
26	0	CH ₃ (e)	2			125- 127
27	1	CH ₃ (e)	3			132
28	1	CH ₃ (a)	3			123
29	1	CH ₃ (a)	2			128- 130

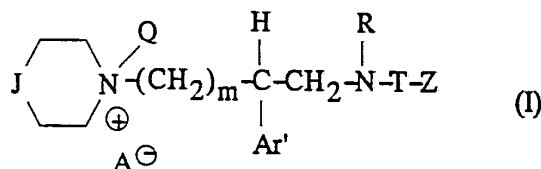
TABLEAU II (suite)

30	1	CH ₃ (e)	2			116- 118
31	1	CH ₃ (a)	2			124
32	1	CH ₃ (e)	2			143
33	1	CH ₃ (a)	2			134
34	1	CH ₃ (e)	2			138
35	1	CH ₃ (a)	2			135- 140
36	1	CH ₃ (e)	2			98

(1) : Configuration du substituant Q : (a) = axial, (e) = équatorial.

REVENDICATIONS

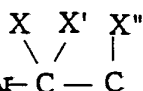
1. Sel d'ammonium quaternaire de formule :



5

dans laquelle :

– J représente



* – soit un groupe

dans lequel

10

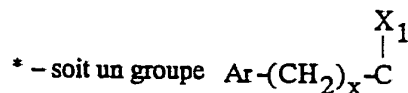
. Ar représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : l'hydrogène, un atome d'halogène, un hydroxyle, un alcoxy en C₁–C₃, un alkyle en C₁–C₃, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un groupe cycloalkyle en C₃–C₇ ; un groupe pyridyle ou un groupe thiényl ;

15

. X représente l'hydrogène ;

. X' représente l'hydrogène ou est réuni à X'' ci-dessous pour former une liaison carbone-carbone ou bien X et X' ensemble forment un groupe oxo ;

. X'' est l'hydrogène ou avec X' forme une liaison carbone-carbone ;



20

dans lequel :

. Ar est tel que défini ci-dessus ;

. x est zéro ou un ;

. X₁ représente l'hydrogène, uniquement lorsque x est zéro ; un hydroxyle, un alcoxy en C₁–C₄ ; un acyloxy en C₁–C₄ ; un carboxy ; un carbalcoxy en C₁–C₄ ; un cyano ; un groupe –NH–CO–Alk dans lequel Alk représente un alkyle en C₁–C₆ ; un groupe mercapto ; ou un groupe alkylthio en C₁–C₄ ;

25

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

– Q représente un groupe alkyle en C₁–C₆ ou un groupe benzyle ;

30

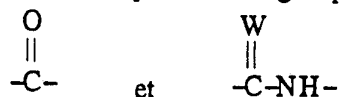
– A[⊖] représente un anion choisi parmi chlorure, bromure, iodure, acétate, méthanesulfonate, paratoluènesulfonate ;

– m est 2 ou 3 ;

- Ar' représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : l'hydrogène, un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de fluor, un trifluorométhyle, un alcoxy en C₁-C₄, un alkyle en C₁-C₄, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényle ; un benzothiényle ; un naphthyle ; un indolyle éventuellement N-substitué par un alkyle en C₁-C₄ ;

- R représente l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₆ ;

- T représente un groupe choisi parmi :



W étant un atome d'oxygène ou de soufre, et

- Z représente soit l'hydrogène, soit M ou OM lorsque T représente

le groupe $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$, soit M lorsque T représente le groupe $\begin{array}{c} \text{W} \\ || \\ -\text{C}-\text{NH}- \end{array}$;

M représente un alkyle en C₁-C₆ ; un α-hydroxybenzyle, un α-hydroxybenzylalkyle ou un phénylalkyle dans lesquels l'alkyle est en C₁-C₃, éventuellement substitué une ou plusieurs fois sur le cycle aromatique par un halogène, un trifluorométhyle, un alkyle en C₁-C₄, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄ ; un pyridylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃ ; un naphtylalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃, éventuellement substitué sur le cycle naphthyle par un halogène, un trifluorométhyle, un alkyle en C₁-C₄, un hydroxyle, un alcoxy en C₁-C₄ ; un pyridylthioalkyle dans lequel l'alkyle est en C₁-C₃ ; un styryle ; un groupe aromatique ou hétéroaromatique mono-, di- ou tricyclique éventuellement substitué.

2. Composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle Z représente naphthyle, benzyle, α-hydroxybenzyle, phényle éventuellement substitués par un substituant choisi parmi chlore ou fluor, alkyle ou alcoxy en C₁-C₄.

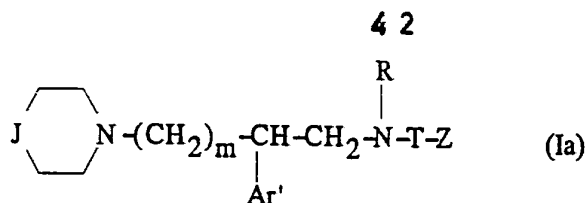
3. Composé selon la revendication 2 de formule (I) dans laquelle R représente hydrogène ou méthyle, Ar' représente un 3,4-dichlorophényle, T est carbonyle, m, Q, J, A ⊖ ayant les mêmes significations que dans la revendication 1.

4. Iodure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(N-méthyl-3-isopropoxyphényl-acétylamino)butyl]-4-phényl-N(a)-méthyl-1-pipéridinium.

5. Iodure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(N-méthyl-3-isopropoxyphényl-acétylamino)butyl]-4-phényl-N(e)-méthyl-1-pipéridinium.

6. Iodure de 1-[3-(3,4-dichlorophényl)-4-(N-méthyl-α-hydroxyphényl-acétamido)butyl]-4-phényl-N(a)-méthyl-1-pipéridinium.

7. Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on fait réagir sur le dérivé aminé de formule :

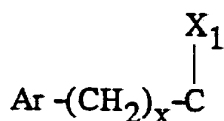


dans laquelle J, m, Ar', R, T et Z sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 étant entendu que si Z comporte un substituant aminé, ce dernier est protégé par un groupe N-protecteur, un agent alkylant de formule :

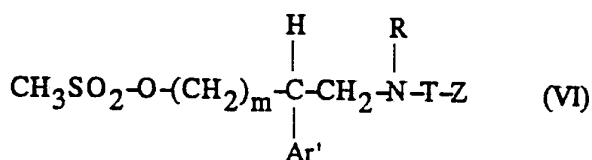
5 A - Q

dans lequel A et Q sont tels que définis précédemment pour (I) dans la revendication 1 et on chauffe le mélange réactionnel dans un solvant choisi parmi 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
10 après traitement selon les méthodes habituelles et après déprotection éventuelle un mélange des conformères axiaux et équatoriaux des sels d'ammonium quaternaires (I) que l'on sépare par recristallisation ou chromatographie.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle Q, m, A $\ominus$, Ar', R, T et Z sont tels que définis dans la revendication 1 et dans laquelle J représente un
15 groupe :

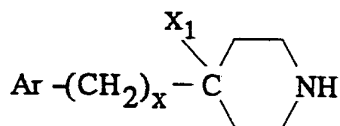


caractérisé en ce que on fait réagir le mésylate de formule :



20

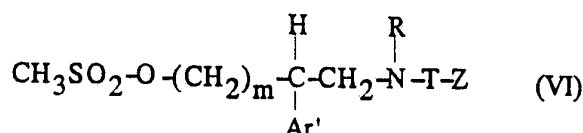
dans lequel m, Ar', R, T et Z sont tels que définis dans la revendication 1, avec une amine secondaire de formule :



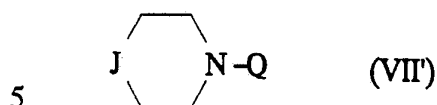
25

dans laquelle Ar, x et X₁ sont tels que définis dans la revendication 1, puis on transforme le produit (Ia) ainsi obtenu en son sel d'ammonium quaternaire par réaction avec un halogénure d'alkyle A-Q, dans lequel A est choisi parmi le chlore, le brome et l'iode et Q est un C₁-C₆ alkyle, pour obtenir les composés (I).

9. Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on fait
30 réagir sur le dérivé de formule :



dans lequel m, Ar', R, T et Z sont tels que définis dans la revendication 1 une amine tertiaire de formule :



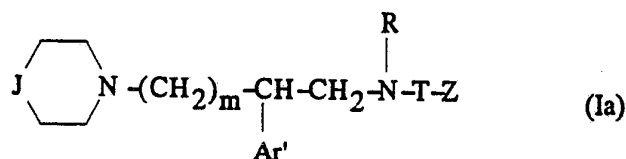
dans laquelle J et Q sont tels que définis dans la revendication 1 pour obtenir le composé (I) dans lequel A $\ominus$ représente le méthanesulfonate, cet anion pouvant ensuite être éventuellement échangé par un anion chlorure par élution sur une résine échangeuse d'ions.

10 10. Composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'elle contient au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 6 associé à au moins un excipient.

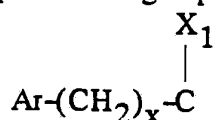
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 sous forme d'unité de dosage.

12. Composé de formule :

15

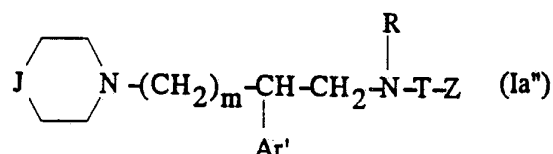


dans laquelle m, Ar', R, T et Z sont tels que définis dans la revendication 1 et J représente un groupe



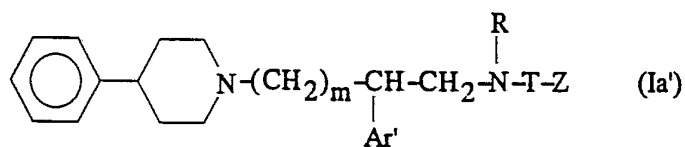
20 où x est zéro, X₁ est l'hydrogène et Ar est tel que défini dans la revendication 1, ou un de ses sels d'addition acides.

13. Composé de formule :



25 dans laquelle J, m, Ar' et R sont tels que définis dans la revendication 1, T est -C(O)- et Z représente un groupe α-hydroxybenzyle dont le groupe aromatique est 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, ou un de ses sels d'addition acide.

14. Composé selon la revendication 12, de formule :



dans laquelle m, Ar', R, T et Z sont tels que définis dans la revendication 1, ou un ses sels d'addition acides.

5 15. Un sel d'addition acide pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (Ia') selon la revendication 14.

16. N-[4-(4-phényl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthyl-3-isopropoxyphénylacétamide ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

17. Chlorhydrate de N-[4-(4-phényl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthyl-3-isopropoxyphénylacétamide.

10 18. N-[4-(4-phényl-1-pipéridinyl)-2-(3,4-dichlorophényl)butyl]-N-méthyl- α -hydroxyphénylacétamide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00215

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INT. CL.⁵ C07D211/14; C07D211/48; C07D211/52; C07D211/58; C07D401/06; C07D409/12;
A61K31/445

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)

INT. CL.⁵ C07D ; A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A, 0 428 434 (SANOFI) 22 May 1991 cited in the application; see the whole document ---	1-18
P, A	EP, A, 0 474 561 (SANOFI) 11 March 1992 cited in the application; see the whole document ---	1-18
A	EP, A, 0 288 352 (SANOFI) 26 October 1988 see the whole document ---	1-18
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 14, no. 9, 1971, WASHINGTON US; pages 896 - 897 * compound 43 *	12-18
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY vol. 13, no. 4, 1970, WASHINGTON US; pages 747 - 748 *compound 28 *	12-18
	---	-/--

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 April 1993 (08.04.93)

Date of mailing of the international search report

21 April 1993 (21.04.93)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00215

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118 Columbus, Ohio, US; abstract no. 32786, ADVENIER C ET AL. "Effects on the isolated human bronchus of SR 48968, a potent and selective nonpeptide antagonist of the neurokinin A (NK2) receptors" see abstract & AM. REV. RESPIR. DIS. (ARDSBL, 00030805); 92; Vol. 146 (5, PT. 1); PP.1177-81 -----	12-18

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300215
SA 71071

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

08/04/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0428434	22-05-91	FR-A- 2654100	10-05-91
		FR-A- 2663329	20-12-91
		AU-A- 6583890	23-05-91
		CA-A- 2029275	07-05-91
		JP-A- 3206086	09-09-91

EP-A-0474561	11-03-92	FR-A- 2666335	06-03-92
		FR-A- 2678267	31-12-92
		AU-A- 8354291	12-03-92
		CA-A- 2050639	06-03-92
		JP-A- 4261155	17-09-92

EP-A-0288352	26-10-88	FR-A- 2613719	14-10-88
		AU-B- 601565	13-09-90
		AU-A- 1444288	13-10-88
		DE-A- 3864886	24-10-91
		JP-A- 1006247	10-01-89
		OA-A- 8728	31-03-89
		US-A- 4916156	10-04-90
		US-A- 5089251	18-02-92
ZA-A- 8802470	29-09-88		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 93/00215

Demande Internationale No

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB 5	C07D211/14; C07D401/06;	C07D211/48; C07D409/12;
		C07D211/52; A61K31/445
		C07D211/58
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	C07D ; A61K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie ^o	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	EP,A,0 428 434 (SANOFI) 22 Mai 1991 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-18
P,A	EP,A,0 474 561 (SANOFI) 11 Mars 1992 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-18
A	EP,A,0 288 352 (SANOFI) 26 Octobre 1988 voir le document en entier ---	1-18
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. vol. 14, no. 9, 1971, WASHINGTON US pages 896 - 897 * composé 43 * ---	12-18
	---	-/--
^o Catégories spéciales de documents cités: ¹¹ "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 postérieurement à la date de dépôt international ou à 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 "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. "A" document qui fait partie de la même famille de brevets		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
08 AVRIL 1993	21. 04. 93	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	Bernd Kissler	

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie °	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. vol. 13, no. 4, 1970, WASHINGTON US pages 747 - 748 * composé 28 *	12-18
A	----- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118 Columbus, Ohio, US; abstract no. 32786, ADVENIER C ET AL. 'Effects on the isolated human bronchus of SR 48968, a potent and selective nonpeptide antagonist of the neurokinin A (NK2) receptors' voir abrégé & AM. REV. RESPIR. DIS. (ARDSBL,00030805); 92; VOL.146 (5, PT. 1); PP.1177-81 -----	12-18

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300215
SA 71071

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

08/04/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0428434	22-05-91	FR-A- 2654100	10-05-91
		FR-A- 2663329	20-12-91
		AU-A- 6583890	23-05-91
		CA-A- 2029275	07-05-91
		JP-A- 3206086	09-09-91

EP-A-0474561	11-03-92	FR-A- 2666335	06-03-92
		FR-A- 2678267	31-12-92
		AU-A- 8354291	12-03-92
		CA-A- 2050639	06-03-92
		JP-A- 4261155	17-09-92

EP-A-0288352	26-10-88	FR-A- 2613719	14-10-88
		AU-B- 601565	13-09-90
		AU-A- 1444288	13-10-88
		DE-A- 3864886	24-10-91
		JP-A- 1006247	10-01-89
		OA-A- 8728	31-03-89
		US-A- 4916156	10-04-90
		US-A- 5089251	18-02-92
		ZA-A- 8802470	29-09-88

EPO FORM P0472