

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 février 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/013100 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 211/26

SEVRIN, Mireille [FR/FR]; 3, rue Francis de Pressensé,
F-75014 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002355

(74) Mandataire : LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo,
174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international : 25 juillet 2003 (25.07.2003)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/09589 29 juillet 2002 (29.07.2002) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

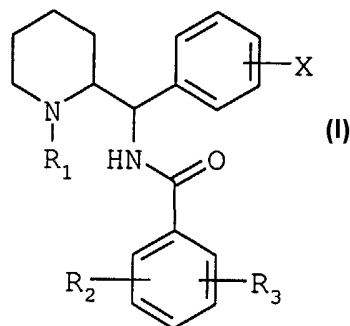
(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) :
DACHARY, Emmanuelle [FR/FR]; 8, villa Bertrand,
F-94100 Saint-Maur (FR). DARGAZANLI, Gihad
[FR/FR]; 47, boulevard de la Vanne, F-94230 Cachan
(FR). ESTENNE-BOUHTOU, Geneviève [FR/FR];
18, rue des Jardins, F-94550 Chevilly-Larue (FR).
MARABOUT, Benoît [FR/FR]; 45bis, rue de Ver-
sailles, F-91300 Massy (FR). RAKOTOARISOA,
Nathalie [FR/FR]; 2bis, avenue de la Division Leclerc,
F-92320 Chatillon (FR). ROGER, Pierre [FR/FR]; 6,
rue Paul-Valéry, F-78180 Montigny-le-Bretonneux (FR).

Publiée :
— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: N-[PHENYL(PIPERIDIN-2-YL)METHYL]BENZAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND USE THEREOF IN THERAPY

(54) Titre : DERIVES DE N-[PHENYL(PIPERIDIN-2-YL)METHYL]BENZAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLI-
CATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: Disclosed are compounds of general formula (I) in which R₁ represents H or an alkyl, cycloalkyl alkyl, phenylalkyl, alkenyl, or alkynyl, X represents H or one or several halogen atoms, alkyl, or alkoxy, R₂ represents H or one or several halogen atoms or alkoxy groups, or optionally substituted amino, R₃ represents an optionally substituted aminosulfonyl group, a cyano group or a group of formula S-alkyl, an alkylsulfonyl group, a carboxy or alkoxy carbonyl group, an optionally substituted carbamoyl group, an acetyl or benzoyl group, or an alkyl, cycloalkyl, alkenyl, phenyl, thienyl or thianthrenyl group. Said compounds are used for therapeutic purposes.

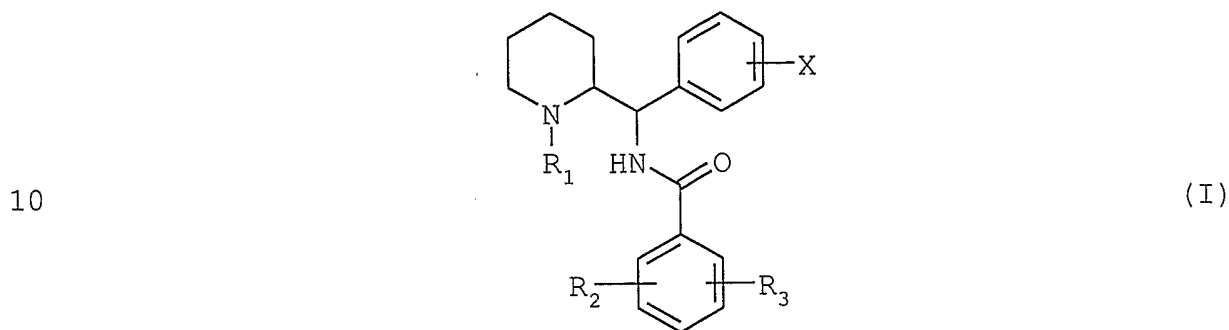
(57) Abrégé : Composés de formule générale (I) où R₁ représente H ou un alkyle, cycloalkylalkyle, phénylalkyle, alcényle ou alcynyle, X représente soit H ou un ou plusieurs atomes d'halogènes, alkyle ou alcoxy, R₂ représente H ou un ou plusieurs atomes d'halogènes ou groupes alcoxy, ou amino éventuellement substitué, R₃ représente soit un groupe aminosulfonyle éventuellement substitué, soit un groupe cyano ou un groupe de formule S-alkyle, soit un groupe alkylsulfonyle, soit un groupe carboxy ou alcoxycabonyle, soit un groupe carbamoyle éventuellement substitué, soit un groupe acétyle ou benzoyle, soit un groupe alkyle, cycloalkyle, alcényle, phényl, thiényl ou thianthrényl. Application en thérapeutique.

WO 2004/013100 A2

Dérivés de *N*-[phényl(pipéridin-2-yl)méthyl]benzamide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale

5 (I)



dans laquelle

15 R_1 représente

soit un atome d'hydrogène,

soit un groupe (C₁-C₇)alkyle linéaire ou ramifié

éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor,

soit un groupe (C₄-C₇)cycloalkyle,

20 soit un groupe (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₃)alkyle,

soit un groupe phényl(C₁-C₃)alkyle,

soit un groupe (C₂-C₄)alcényle,

soit un groupe (C₂-C₄)alcynyle,

X représente un atome d'hydrogène ou un ou plusieurs

25 substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes trifluorométhyle, (C₁-C₄)alkyle linéaire ou ramifié et (C₁-C₄)alcoxy,

R_2 représente

soit un atome d'hydrogène,

30 soit un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C₁-C₄)alcoxy, méthylènedioxy et amino de formule générale NR₄R₅ dans laquelle R₄ et R₅

représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou forment, avec

35 l'atome d'azote qui les porte, un cycle pyrrolidine, pipéridine, morpholine ou pipérazine,

R_3 représente un ou plusieurs substituants choisis parmi les suivants :

soit un groupe de formule générale SO₂NR₆R₇ dans laquelle R₆

et R₇ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique, (C₁-C₃)alkylamino(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₃)alcoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₃)alkylaminocarbonyle, ou
5 forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un cycle pyrrolidine éventuellement substitué par un ou deux groupes méthyle, un cycle pipéridine ou un cycle morpholine, soit un groupe de formule générale S(C₁-C₃)alkyle, soit un groupe (C₁-C₃)alkylsulfonyle,
10 soit un groupe carboxy ou (C₁-C₃)alcoxycarbonyle, soit un groupe de formule générale CONR₆R₇, dans laquelle R₆ et R₇ sont tels que définis ci-dessus, soit un groupe acétyle ou benzoyle, soit un groupe cyano
15 soit un groupe (C₁-C₄)alkyle linéaire ou ramifié, soit un groupe cyclo(C₅-C₆)alkyle ou cyclo(C₅-C₆)alcényle, soit un groupe phényle substitué ou non par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C₁-C₃)alcoxy, le groupe méthylthio, le groupe trifluoro-
20 méthyle, le groupe trifluorométhoxy, le groupe cyano, les groupes (C₁-C₄)alkyles et le groupe phényle, soit un groupe thiényle, benzothiényle ou thianthrényle.

Les composés de formule générale (I) peuvent exister sous
25 forme du racémate thréo (1R,2R ; 1S,2S) ou sous forme d'énantiomères (1R,2R) ou (1S,2S) ; ils peuvent exister à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides.

Des composés de structure analogue à celle des composés de
30 l'invention sont décrits dans le brevet US-5254569 comme analgésiques, diurétiques, anticonvulsivants, anesthésiques, sédatifs, cérébroprotecteurs, par un, mécanisme d'action sur les récepteurs opiacés. D'autres composés de structure analogue sont décrits dans la demande de brevet EP-0499995
35 comme antagonistes 5-HT₃ utiles dans le traitement des désordres psychotiques, des maladies neurologiques, des symptômes gastriques, des nausées et des vomissements.

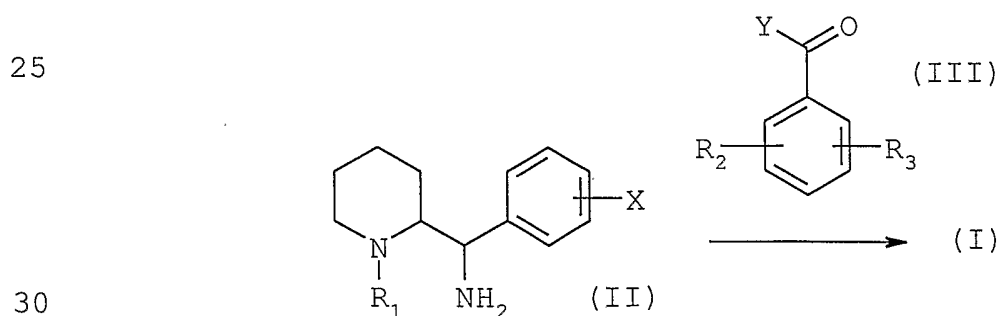
Les composés de l'invention présentent une activité

particulière comme inhibiteurs spécifiques des transporteurs de la glycine glyt1 et/ou glyt2.

Les composés préférés dépourvus d'activité sur les récepteurs opiacés ou 5-HT₃ comme inhibiteurs spécifiques du transporteur glyt1 sont de configuration (*S,S*) avec R₃ représentant un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes (C₁-C₄)alkyles, cyano, S(C₁-C₃)alkyles, aryles ou hétéroaryles et R₂ représentant un atome d'hydrogène ou d'halogène. Les composés préférés comme inhibiteurs du transporteur glyt2 sont de configuration (*R,R*), avec R₃ représentant un groupe aminosulfonyle de formule générale SO₂NR₆R₇ ou aminocarbonyle de formule générale CONR₆R₇ et R₂ représentant un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes amino de formule générale NR₄R₅.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle R₁ est différent d'un atome d'hydrogène peuvent être préparés par un procédé illustré par le schéma 1 qui suit.

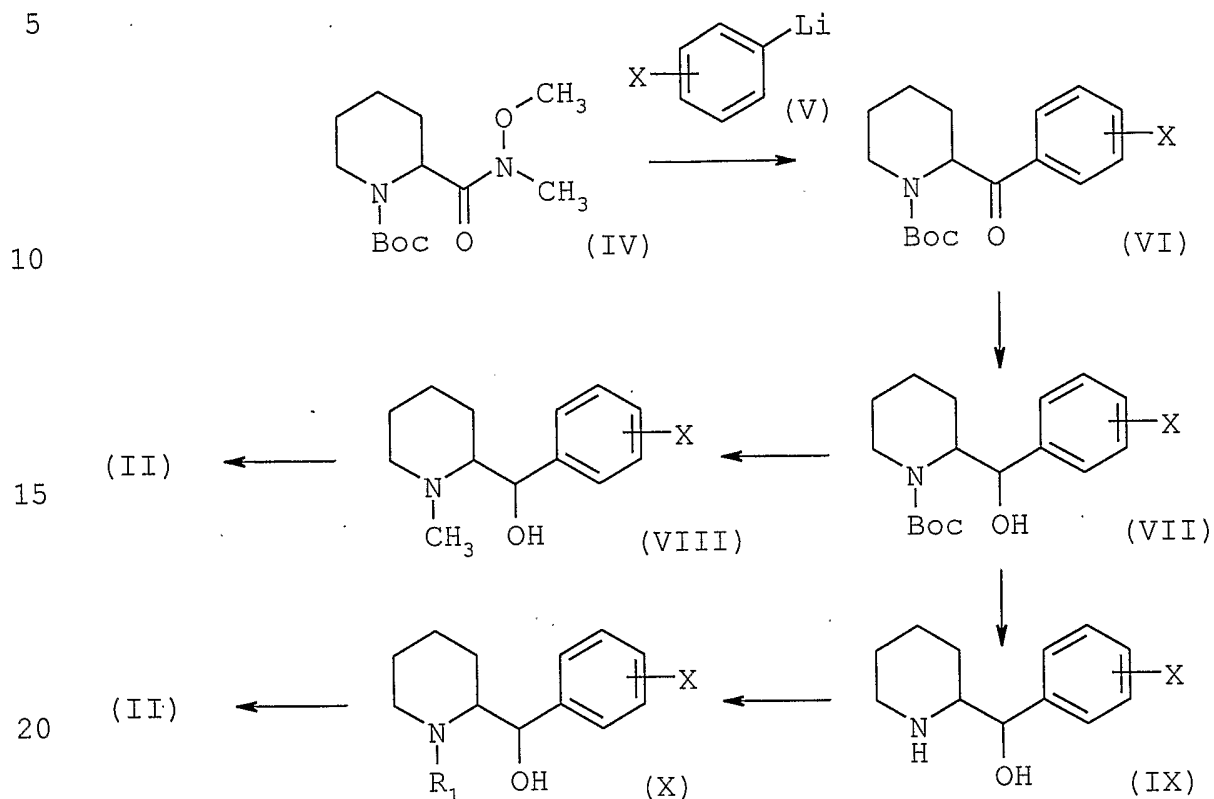
Schéma 1



On effectue un couplage d'une diamine de formule générale (II), dans laquelle X est tel que défini ci-dessus et R₁ est différent d'un atome d'hydrogène, avec un acide activé ou un chlorure d'acide de formule générale (III) dans laquelle Y représente un groupe nucléofuge tel qu'un atome d'halogène et R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus, en utilisant les méthodes connues de l'homme du métier.

La diamine de formule générale (II) peut être préparée par une méthode illustrée par le schéma 2 qui suit.

Schéma 2



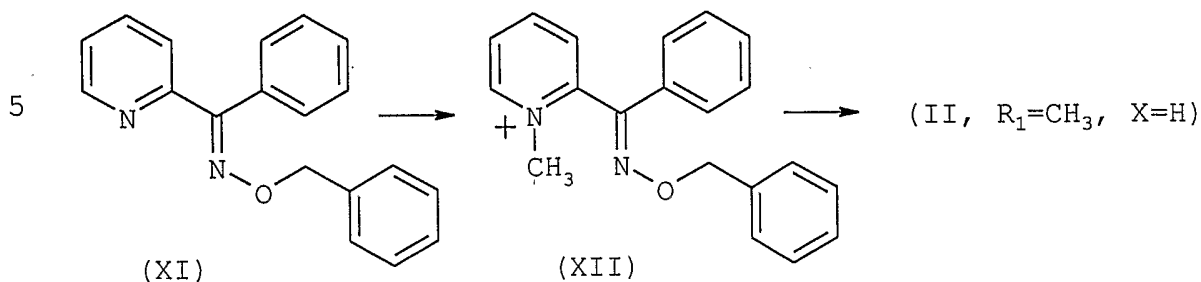
On fait réagir l'amide de Weinreb de formule (IV) avec le dérivé de phényllithium de formule générale (V), dans
 25 laquelle X est tel que défini ci-dessus, dans un solvant étheré tel que l'éther diéthylique, entre -30°C et la température ambiante ; on obtient une cétone de formule générale (VI) que l'on réduit en alcool de configuration thréo de formule générale (VII) par un agent réducteur tel que le
 30 K-Selectride® ou le L-Selectride® (tri-sec-butylborohydrure de potassium ou de lithium), dans un solvant étheré tel que le tétrahydrofurane, entre -78°C et la température ambiante. Le carbamate de formule générale (VII) peut ensuite être réduit en N-méthylaminoalcool thréo de formule générale
 35 (VIII) par action d'un hydrure mixte tel que l'hydrure double d'aluminium et de lithium, dans un solvant étheré tel que le tétrahydrofurane, entre la température ambiante et la température de reflux. On transforme ensuite l'alcool thréo de formule générale (VIII) en diamine thréo de formule

générale (II) où R_1 représente un groupe méthyle en deux étapes : on transforme d'abord la fonction alcool en groupe nucléofuge, par exemple un groupe méthanesulfonate par action du chlorure de méthylsulfonyl, dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane, et en présence d'une base telle que la triéthylamine, entre 0°C et la température ambiante, puis on fait réagir le groupe nucléofuge avec de l'ammoniac liquéfié à -50°C, dans un alcool tel que l'éthanol, dans un milieu clos tel qu'un autoclave, entre -50°C et la température ambiante.

On peut également déprotéger le carbamate de formule générale (VII) au moyen d'une base forte telle que la potasse aqueuse, dans un alcool tel que le méthanol pour obtenir l'aminoalcool thréo de formule générale (IX), procéder ensuite à une N-alkylation au moyen d'un dérivé halogéné de formule R_1Z , dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus, mais différent d'un atome d'hydrogène, et Z représente un atome d'halogène, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium, dans un solvant polaire tel que le N,N-diméthylformamide, entre la température ambiante et 100°C. On traite ensuite l'alcool de formule générale (X) ainsi obtenu comme décrit à propos de l'alcool de formule générale (VIII).

Une autre variante de procédé, illustrée par le schéma 3 qui suit, peut être utilisée dans le cas où R_1 représente un groupe méthyle et X représente un atome d'hydrogène. On quaternarise la pyridineoxime de formule (XI), par exemple par action du trifluorométhanesulfonate de méthyle, dans un solvant étheré tel que l'éther diéthylique à température ambiante. On soumet ensuite le sel de pyridinium ainsi obtenu, de formule (XII) à une hydrogénation sous atmosphère d'hydrogène, en présence d'un catalyseur tel que l'oxyde de platine, dans un mélange d'alcool et d'acide aqueux tel que l'éthanol et l'acide chlorhydrique 1N. On obtient la diamine de formule générale (II) où R_1 représente un groupe méthyle et X représente un atome d'hydrogène sous forme d'un mélange des deux diastéréoisomères thréo/érythro 9/1.

Schéma 3



10

On peut la salifier, par exemple avec de l'acide oxalique, puis purifier par recristallisation de l'oxalate formé dans un mélange d'alcool et d'un solvant étheré tel que le méthanol et l'éther diéthylique, pour obtenir le

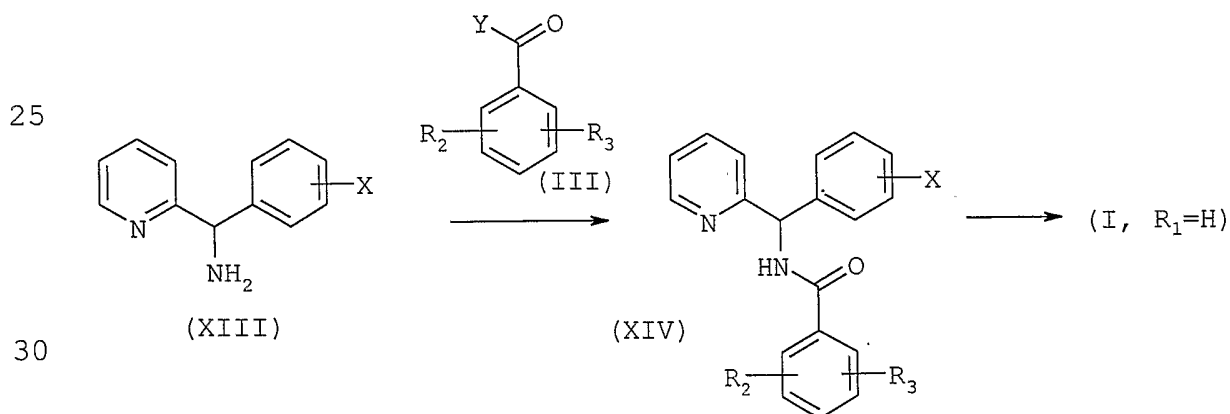
15 diastéréoisomère thréo (1R,2R ; 1S,2S) pur.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène peuvent être préparés par un

20 procédé illustré par le schéma 4 qui suit.

20

Schéma 4



A partir de l'amine de formule générale (XIII), dans laquelle X est tel que défini ci-dessus, on effectue un couplage avec

35 un acide activé ou un chlorure d'acide, tel que décrit ci-dessus, de formule générale (III), selon des méthodes connues de l'homme du métier, pour obtenir le composé de formule générale (XIV). Finalement on effectue une hydrogénation de ce dernier, par exemple par l'hydrogène en présence d'un

catalyseur tel que l'oxyde de platine dans un mélange de solvant alcoolique, tel que l'éthanol, et d'acide chlorhydrique, pour finalement obtenir un composé de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène.

Une autre méthode consiste à modifier un composé de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente soit un groupe phénylméthyle éventuellement substitué et à déprotéger l'azote du cycle pipéridine, par exemple par un agent oxydant ou par un acide de Lewis, tel que le tribromure de bore, ou par hydrogénolyse, soit un groupe alcényle, de préférence allyle, et à déprotéger l'azote par un complexe du Pd^0 , pour obtenir un composé de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène.

Par ailleurs les composés chiraux de formule générale (I) correspondant aux énantiomères (1R,2R) ou (1S,2S) du diastéréoisomère thréo peuvent être également obtenus par séparation des composés racémiques par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) sur colonne chirale, ou par dédoublement de l'amine racémique de formule générale (II) par utilisation d'un acide chiral tel que l'acide tartrique, l'acide camphorsulfonique, l'acide dibenzoyltartrique ou la N-acétylleucine, par la recristallisation fractionnée et préférentielle d'un sel diastéréoisomérique, dans un solvant de type alcool, ou encore par synthèse énantiosélective selon le schéma 2 avec utilisation d'un amide de Weinreb chiral de formule (IV).

L'amide de Weinreb de formule (IV) racémique ou chiral, ainsi que la cétone de formule générale (VI), peuvent être préparés selon une méthode analogue à celle décrite dans *Eur. J. Med. Chem.* (2000), **35**, 979-988 et *J. Med. Chem.* (1998), **41**, 591-601. Le composé phényllithié de formule générale (V) où X représente un atome d'hydrogène est disponible dans le commerce. Ses dérivés substitués peuvent être préparés selon une méthode analogue à celle décrite dans *Tetrahedron. Lett.* (1996), **57**, 33, 5905-5908. La pyridineoxime de formule

- générale (XI) peut être préparée selon une méthode analogue à celle décrite dans la demande de brevet EP-0366006. L'amine de formule générale (IX) dans laquelle X représente un atome d'hydrogène peut être préparée en série chirale selon une
5 méthode décrite dans le brevet US-2928835. Enfin, l'amine de formule générale (XIII) peut être préparée selon une méthode analogue à celle décrite dans Chem. Pharm. Bull. (1984), **32**, 12, 4893-4906 et *Synthesis*, (1976), 593-595.
- 10 Les dérivés d'acide benzoïque de formule générale (III) où Y représente un groupe OH non disponibles dans le commerce peuvent être préparés selon diverses méthodes connues de l'homme du métier ; une première approche consiste en la synthèse de dérivés de sulfonamides. Certains de ces derniers
15 sont décrits dans les brevets DE-2436263, BE-620741, DE-1158957, US-3112337, GB-915259, US-3203987, DE-642758, EP-68700, FR-2396757, DE-2734270, et dans *J. Pharm. Pharmacol.* (1962), **14**, 679-685.
- Les acides métachlorosulfonylés peuvent être obtenus selon
20 une méthode analogue à celles décrites dans *J. Chem. Soc. (C)*, (1968), **13**, et dans les brevets US-2273444, DE-19929076, EP-0556674, par chauffage de l'acide dans l'acide chlorosulfonique à 140°C pendant 1 à 2 jours.
- La chlorosulfonylation en position *ortho* ou *para* peut être
25 réalisée à partir d'un sel de diazonium selon une méthode analogue à celle décrite dans le brevet US-3663615, avec l'acide 4-amino-3-chlorobenzoïque, en faisant barboter du dioxyde de soufre en présence de sel cuivrique, dans un solvant tel que l'acide acétique, à froid, sur le sel de
30 diazonium correspondant.
- Les sulfonamides sont obtenus par réaction des dérivés chlorosulfonylés en présence d'un excès d'amine dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, à température ambiante ou au reflux.
- 35 Les sulfonamides secondaires peuvent être méthylés selon une méthode analogue à celle décrite dans le brevet BE-620741, avec utilisation de diméthylsulfate en présence d'une base telle que la soude concentrée, dans un solvant alcoolique tel que le méthanol.

Les sulfonamides primaires peuvent être mis en réaction avec un isocyanate, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium. Une deuxième approche consiste en la synthèse de dérivés

5 sulfoxydes d'acides benzoïques. Certains d'entre eux sont décrits dans les brevets DE-2056912, DE-2901170 et US-3953476, ou peuvent être obtenus par des méthodes analogues à celles décrites dans le brevet BE-872585 et dans *J. Org. Chem.* ((1991), **56**(1), 4976-4977.

10 La synthèse du sulfoxyde est réalisée par couplage d'un dérivé halogéné avec un chlorure d'alkylsulfonyle en présence de cuivre.

Les dérivés d'acides benzoïques de formule générale (III), dans laquelle R₃ représente un groupe alkyle ramifié ou un

15 groupe cycloalcényle, peuvent être préparés selon des méthodes analogues à celle décrites dans le brevet US-4879426 et dans *Syn. Lett.* (1996), 473-474 et *J. Med. Chem.* (2001), **44**, 1085-1098.

Des dérivés d'acides benzoïques de type biphenyle peuvent

20 être synthétisés par couplage de type Suzuki, par chauffage du dérivé d'acide benzoïque substitué sur le noyau phényle par un atome d'iode en présence d'un acide boronique, d'une base telle que le carbonate de potassium et d'un catalyseur tel que le tris(dibenzylideneacétone)dipalladium dans un

25 solvant tel que le *N,N*-diméthylformamide.

Enfin, les acides benzoïques carbonylés peuvent être synthétisés selon des méthodes analogues à celles décrites dans les brevets US-3725417 et GB-913100 et dans *Chem. Pharm. Bull.*, (1988), **36**(9), 3462-3467 et *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, (1997), **39**(6), 501-508.

30

La première méthode classique de carbonylation utilise un dérivé acide ou ester benzoïque halogéné sur lequel on fait agir le monoxyde de carbone en présence d'un catalyseur tel que le chlorure de palladium bis(triphénylphosphine) et d'une

35 base telle que la triéthylamine, dans un mélange de solvant alcoolique, tel que le méthanol ou l'éthanol, et de *N,N*-diméthylformamide à 60°C.

Les esters ou amides peuvent également être introduits par carbonylation directe avec une base forte en para de l'acide,

dans les conditions décrites dans *Tetrahedron Lett.*, (2000), **41**, 3157-3160.

La déprotonation du noyau aromatique par une base forte telle que la base de Schlosser (butyllithium/tert-butylate de potassium, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, à basse température, suivie de l'addition d'un électrophile du type alkylchloroformiate ou chlorure d'alkylcarbamoyle, conduit aux composés carbonylés.

Enfin les dérivés cyano des acides benzoïques sont obtenus par chauffage d'un acide ou ester benzoïque halogéné en présence de cyanure de potassium, d'un catalyseur du type palladiumtétrakis triphénylphosphine dans un solvant du type tétrahydrofurane, selon une méthode analogue à celle décrite dans *J. Org. Chem.* (1967) **62**, 25, 8634-8639.

15

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. et la CLHP sur colonne chirale confirment les structures et les puretés

énantiométriques des composés obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°25).

Chlorhydrate de thréo-3-bromo-4-[[cyclopropyl(méthyl)amino]sulfonyl]-N-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1.

1.1. Acide 3-bromo-4-[[cyclopropyl(méthyl)amino]sulfonyl]benzoïque.

1.1.1. Acide 3-bromo-4-chlorosulfonylbenzoïque.

Dans un ballon tricol de 500 ml on place 35 g (0,162 mole) d'acide 4-amino-3-bromobenzoïque (*J. Med. Chem.* (2000), **43**,

21, 3820-3823) dans 82 ml d'acide acétique et 41 ml d'acide chlorhydrique concentré et on refroidit le mélange à 0°C.

On ajoute, goutte à goutte, une solution de 11,3 g (0,164 mole) de nitrite de sodium dans 27 ml d'eau, sans dépasser
5 5°C, et on agite à 0°C pendant 20 min.

D'autre part, dans un ballon tricol de 1 l on place 164 ml d'acide acétique, on refroidit le milieu à 0°C et on y fait barboter du dioxyde de soufre jusqu'à saturation.

A cette solution on ajoute 21,8 g (0,162 mole) de chlorure de
10 cuivre dans 41 ml d'eau. A 0°C on ajoute lentement la solution du sel de diazonium et on laisse à 0°C pendant 2 h. On recueille le précipité formé par filtration et on le sèche sous pression réduite.

On obtient 35,8 g d'acide 3-bromo-4-chlorosulfonylbenzoïque
15 sous forme d'un solide beige.

1.1.2. Acide 3-bromo-4-[[cyclopropyl]amino]sulfonyl]benzoïque.

Dans un ballon de 150 ml on place 4,2 ml (60 mmoles) de
20 cyclopropylamine en solution dans 50 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 6 g (20 mmoles) d'acide 3-bromo-4-chlorosulfonylbenzoïque par petites portions, et on chauffe le mélange au reflux pendant une nuit.

Après évaporation du tétrahydrofurane sous pression réduite
25 on reprend le résidu avec du dichlorométhane, et on acidifie le mélange avec de l'acide chlorhydrique 1N.

Après filtration du précipité formé et séchage, on obtient
3,27 g d'acide 3-bromo-4-[[cyclopropyl]amino]sulfonyl]benzoïque.

30 Point de fusion : 194-200°C.

1.1.3. Acide 3-bromo-4-[[cyclopropyl]méthyl]amino]sulfonyl]benzoïque.

Dans un ballon de 100 ml on place 2 g (6,3 mmoles) d'acide
35 3-bromo-4-[[cyclopropyl]amino]sulfonyl]benzoïque en solution dans 12 ml de méthanol et 1,8 ml de soude concentrée, on ajoute 1,78 ml (18,8 mmoles) de sulfate de diméthyle et on chauffe le mélange à 55°C pendant 30 min.

On rajoute 3,6 ml de soude et 1,78 ml de sulfate de diméthyle

de manière que le mélange reste basique, et on le laisse à 55°C pendant 2 h.

Après évaporation des solvants sous pression réduite on reprend le résidu avec de l'eau et de l'acide chlorhydrique concentré, on collecte le précipité par filtration et on le sèche sous pression réduite.

On obtient 1,89 g d'acide 3-bromo-4-[[cyclopropyl(méthyl)amino]sulfonyl]benzoïque.

10 1.2. Thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine.

1.2.1. Thréo-[hydroxy(phényl)méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon de 250 ml, sous atmosphère d'argon, on introduit 2,0 g (6,9 mmoles) de 2-benzoylpipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 30 ml d'éther diéthylique anhydre, on refroidit la solution à -78°C, on ajoute, goutte à goutte, 20,7 ml (20,7 mmoles) d'une solution 1M de tri-sec-butylborohydrure de lithium dans l'éther diéthylique et on maintient l'agitation pendant 3 h.

On hydrolyse le mélange avec 16 ml d'eau et 16 ml d'une solution aqueuse à 35% de peroxyde d'hydrogène, et on laisse le mélange revenir à température ambiante en l'agitant pendant 2 h.

On le dilue avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on sépare la phase aqueuse, et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après lavage des phases organiques réunies, séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant sous pression réduite, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.

On obtient 2,0 g de produit huileux.

1.2.2. Thréo(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanol.

Dans un bicol de 200 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 2,96 g (78,1 mmoles) d'hydrure double d'aluminium et de lithium dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, on chauffe le mélange au reflux, on ajoute 4,49 g (15,4 mmoles) d'une solution de thréo-[hydroxy(phényl)méthyl]pipéridine-

1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 35 ml de tétrahydrofurane et on maintient le mélange au reflux pendant 3,5 h.

On le refroidit, on l'hydrolyse lentement avec une solution 5 0,1M de tartrate double de potassium et de sodium et on laisse le mélange sous agitation pendant une nuit.

On le filtre et on rince le précipité avec du tétrahydrofurane, puis on concentre le filtrat sous pression réduite.

10 On obtient 2,95 g d'un produit huileux incolore.

1.2.3. Thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine.

Dans un ballon de 100 ml, sous atmosphère d'argon, on introduit 0,8 g (3,65 mmoles) de thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanol et 0,48 ml (3,65 mmoles) de triéthylamine 15 dans 20 ml de dichlorométhane anhydre, on refroidit le mélange à 0°C, on ajoute 0,28 ml (3,63 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle et on laisse le mélange revenir lentement à température ambiante pendant 2 h et on le concentre sous 20 pression réduite.

Dans un autoclave muni d'une agitation magnétique et refroidi à -50°C on introduit de l'ammoniac liquéfié et on ajoute le méthanesulfonate préalablement préparé en solution dans 10 ml d'éthanol absolu, on ferme l'autoclave et on maintient 25 l'agitation pendant 48 h.

On transvase le mélange dans un ballon, on le concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

30 On obtient 0,3 g de composé huileux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

1.3. Chlorhydrate de thréo-3-bromo-4-[[cyclopropyl]-(méthyl)amino]sulfonyl]-N-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1. 35

A une solution de 610 mg (1,82 mmoles) d'acide 3-bromo-4-[[cyclopropyl]-(méthyl)amino]sulfonyl]benzoïque, de 350 mg (1,82 mmoles) de chlorhydrate de 1-(diméthylamino)propyl)-3-hylcarbodiimide, de 250 mg (1,82 mmoles)

d'hydroxybenzotriazole dans 20 ml de dichlorométhane agitée pendant 10 min, on ajoute une solution de 372 mg (1,82 mmoles) de thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine dans 5 ml de dichlorométhane, et on agite le mélange pendant 5 une nuit.

On l'hydrolyse avec de l'eau et de la soude 1N, et on l'extrait au dichlorométhane. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par 10 chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient une huile qui correspond au produit de couplage. On en prépare le chlorhydrate en le dissolvant dans quelques ml de propan-2-ol et en ajoutant 10 ml d'une solution 0,1N 15 d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol, puis en concentrant le mélange sous pression réduite.

Après trituration avec de l'éther isopropylique on isole finalement 219 mg de chlorhydrate de thréo-3-bromo-4- 20 [[(cyclopropyl)(méthyl)amino]sulfonyl]-N-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1.
Point de fusion : 163-165°C.

Exemple 2 (Composé N°29).

Thréo-3-bromo-4-[[[(éthylamino)carbonyl]amino]sulfonyl]-N-[(1- 25 1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide.

2.1. Acide 3-bromo-4-[[[(éthylamino)carbonyl]amino]sulfonyl]benzoïque.

Dans un tube de Schlenk on place 1 g (3,4 mmoles) de 30 4-(aminosulfonyl)-3-bromobenzoate de méthyle en solution dans 15 ml de tétrahydrofurane, en présence de 0,45 g (3,4 mmoles) de carbonate de potassium et de 0,27 ml (3,4 mmoles) d'isocyanate d'éthyle, et on chauffe le mélange au reflux pendant une nuit.

35 On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle, puis d'acétate d'éthyle et de méthanol.

On obtient 0,9 g d'acide 3-bromo-4-[[[(éthylamino)carbonyl]-

amino]sulfonyl]benzoïque sous forme de solide blanc.

2.2. Thréo-3-bromo-4-[[[(éthylamino)carbonyl]amino]sulfonyl]-N-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide.

5 De la même manière que dans l'exemple 1.3, en partant de 640 mg (1,82 mmoles) d'acide 3-bromo-4-[[[(éthylamino)carbonyl]amino]sulfonyl]benzoïque, de 350 mg (1,82 mmoles) de chlorhydrate de 1-(diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, 10 de 250 mg (1,82 mmoles) d'hydroxybenzotriazole et de 371 mg (1,82 mmoles) de thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine, on obtient 482 mg d'un solide correspondant au produit de couplage.

Point de fusion : 215-220°C.

15

Exemple 3 (Composé N°134).

Chlorhydrate de 2-chloro-6-fluoro-3-méthyl-N-[(1S)-[(2S)-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1.

20 3.1. (2S)-2-benzoylpipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon de 500 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 11,8 g (43,3 mmoles) de (2S)-2-(N-méthoxy-N-méthylcarbamoyle)pipéridine-1-carboxylate de 25 1,1-diméthyléthyle dans 100 ml d'éther diéthylique anhydre, on refroidit le milieu à -23°C, on ajoute, goutte à goutte, 21,6 ml (43,2 mmoles) d'une solution 1,8M de phényllithium dans un mélange 70/30 de cyclohexane et d'éther diéthylique et on agite le mélange à température ambiante pendant 3 h.

30 Après hydrolyse avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium on sépare la phase aqueuse et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre, on la concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur 35 colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.

On obtient 4,55 g de produit solide.

Point de fusion : 123-125°C.

$[\alpha]_D^{25} = -25,4^\circ$ (c=2,22 ; CH₂Cl₂) ee=97,2%.

3.2. (1S)-2-[(2S)-hydroxy(phényl)méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle.

Dans un ballon de 500 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 4,68 g (16,2 mmoles) de (S)-2-benzoylpipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 170 ml de tétrahydrofurane anhydre, on refroidit la solution à -78°C, on ajoute, goutte à goutte, 48,5 ml (48,5 mmoles) d'une solution 1M de L-Selectride® (tri-sec-butylborohydrure de lithium) dans le tétrahydrofurane, et on agite le mélange à température ambiante pendant 5 h.

On l'hydrolyse à froid lentement avec 34 ml d'eau et 34 ml d'une solution aqueuse à 35% de peroxyde d'hydrogène, et on laisse le mélange revenir à température ambiante en l'agitant pendant 2 h.

On le dilue avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après lavage des phases organiques réunies, séchage, séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.

On obtient 4,49 g d'une huile jaune pâle.

$[\alpha]_D^{25} = +63,75^\circ$ (c=0,8 ; CH₂Cl₂) ee=97,8%.

3.3. (1S)-[(2S)-(1-méthylpipéridin-2-yl]phénylméthanol.

Dans un bicol de 200 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 2,96 g (78,1 mmoles) d'hydrure double d'aluminium et de lithium dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, on chauffe le mélange au reflux, on ajoute 4,49 g (15,4 mmoles) d'une solution de (1S)-2-[(2S)-hydroxy(phényl)méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 35 ml de tétrahydrofurane et on maintient le mélange au reflux pendant 3,5 h.

On le refroidit, on l'hydrolyse lentement avec une solution 0,1M de tartrate double de potassium et de sodium et on laisse le mélange sous agitation pendant une nuit.

On le filtre et on rince le précipité avec du tétrahydrofurane, puis on concentre le filtrat sous pression réduite.

On obtient 2,95 g d'un produit huileux incolore.

3.4. (1S)-[(2S)-(1-méthylpipéridin-2-yl)]phényl-
méthanamine.

5 Dans un ballon de 250 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 2,95 g (14,4 mmoles) de (1S)-[(2S)-(1-méthyl-
pipéridin-2-yl)]phénylméthanol et 2 ml (14,4 mmoles) de triéthylamine dans 70 ml de dichlorométhane anhydre, on refroidit le milieu à 0°C, on ajoute 1,1 ml (14,4 mmoles) de
10 chlorure de méthane sulfonyle, on laisse le mélange revenir lentement à température ambiante pendant 2 h et on le concentre sous pression réduite.

Dans un autoclave muni d'une agitation magnétique et refroidi à -50°C on introduit de l'ammoniac liquéfié, on ajoute une
15 solution du méthanesulfonate brut précédemment préparé en solution dans 30 ml d'éthanol absolu, on ferme l'autoclave et on maintient l'agitation pendant 48 h.

On transvase le mélange dans un ballon et on isole l'amine sous forme de produit huileux qu'on utilise tel quel dans
20 l'étape suivante.

3.5. Chlorhydrate de 2-chloro-6-fluoro-3-méthyl-
N-[(1S)-[(2S)-[(1-méthylpipéridin-2-yl)]phényl-
méthyl]benzamide 1:1.

25 Dans un ballon de 100 ml on place 0,48 g (2 mmoles) de (1S)-[(2S)-(1-méthylpipéridin-2-yl)]phénylméthanamine en solution dans 10 ml de dichlorométhane, 0,3 ml de triéthylamine et 0,49 g de chlorure d'acide 2-chloro-
6-fluoro-3-méthylbenzoïque, et on agite le mélange pendant
30 12 h.

Après hydrolyse à l'eau on extrait le mélange au dichlorométhane. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par
35 chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 700 mg de produit huileux correspondant au produit de couplage.

On en prépare le chlorhydrate en le dissolvant dans quelques

ml de propan-2-ol, en ajoutant 20 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol et en concentrant le mélange sous pression réduite.

Après trituration avec de l'éther isopropylique on isole
5 finalement 700 mg de chlorhydrate.

Point de fusion : 164-166°C.

$[\alpha]_D^{25} = +51,5^\circ$ (c=0,506 ; CH₃OH).

Exemple 4 (Composé N°42).

10 Chlorhydrate de thréo-4-chloro-3-[(diméthylamino)sulfonyl]-
N-[(pipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1.

4.1. 4-chloro-3-[(diméthylamino)sulfonyl]-
N-[phényl(pyridin-2-yl)méthyl]benzamide.

15 A une solution de 2,9 g d'acide 4-chloro-3-[(diméthyl-
amino)sulfonyl]benzoïque dans 20 ml de dichlorométhane on
ajoute 1,47 g (10,85 mmoles) d'hydroxybenzotriazole et 2,1 g
(10,85 mmoles) de chlorhydrate de
20 1-(diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. On laisse le
mélange pendant 15 min à température ambiante, puis on ajoute
2 g (10,85 mmoles) de phényl(pyridin-2-yl)méthanamine et on
agite le mélange à température ambiante pendant 6 h.
On hydrolyse le mélange avec de la soude 1N et on l'extrait
au dichlorométhane. On lave la phase organique à l'eau, on la
25 sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on la
concentre sous pression réduite.
On obtient 3 g de composé qu'on utilise tel quel dans l'étape
suivante.

30 4.2. Chlorhydrate de thréo-4-chloro-3-[(diméthylamino)-
sulfonyl]-N-[(pipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide
1:1.

Dans une fiole de Parr on place 1 g (2,32 mmoles) de
4-chloro-3-[(diméthylamino)sulfonyl]-N-[phényl(pyridin-
35 2-yl)méthyl]benzamide en solution dans 20 ml de méthanol et
20 ml d'acide chlorhydrique 1N en présence de 0,05 g d'oxyde
de platine, et on effectue une hydrogénation pendant 6 h.
On sépare le catalyseur par filtration, on concentre le
filtrat à sec, on reprend le résidu avec du dichlorométhane

et on traite la solution avec de l'ammoniaque. On sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on la concentre sous pression réduite.

5. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 2 fractions : la moins polaire (320 mg) et la plus polaire (325 mg) correspondant au diastéréoisomère thréo.

- 10 On en prépare le chlorhydrate en le dissolvant dans quelques ml de propan-2-ol, en ajoutant 10 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol et en concentrant le mélange sous pression réduite.

Après trituration avec de l'éther isopropylique on isole

- 15 finalement 230 mg de chlorhydrate.

Point de fusion : 232-236°C.

Exemple 5 (Composé N°59).

Chlorhydrate de thréo-4-chloro-3-éthylsulfonyl-*N*-

- 20 [(1-méthylpiperidin-2-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1.

5.1. Acide 4-chloro-3-(éthylsulfonyl)benzoïque.

Dans un ballon tricol de 250 ml, sous atmosphère d'azote, on place 2,52 g (40 mmoles) de cuivre dans 12 ml de

- 25 *N,N*-diméthylformamide anhydre, on refroidit la suspension à 0°C et on ajoute, goutte à goutte, une solution de 2,52 ml (27 mmoles) de chlorure d'éthanesulfonyle dans 16 ml de *N,N*-diméthylformamide en maintenant la température à 0°C, et on agite le mélange à cette température pendant 1 h.

- 30 On ajoute, toujours à 0°C, goutte à goutte, une solution de 5 g (18 mmoles) d'acide 4-chloro-3-iodobenzoïque (*J. Chem. Soc.* (1925), **25**) dans 56 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre, on laisse revenir à température ambiante et on chauffe le mélange à 50°C pendant une nuit.

- 35 On évapore le solvant sous pression réduite, et on reprend le résidu avec de l'acide chlorhydrique. Il se forme un précipité qu'on collecte par filtration et qu'on sèche sous pression réduite. On le purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de

méthanol.

On obtient 4,4 g de solide.

Point de fusion : 208-210°C.

5 5.2. Thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine.

5.2.1. Trifluorométhanesulfonate de 2-(benzyloxyiminophényl-
méthyl)-1-méthylpyridinium.

A une suspension de 35 g (120 mmoles) de phényl(pyridin-
10 2-yl)méthanone O-benzyloxime dans 200 ml d'éther diéthylique
on ajoute, goutte à goutte et à 0°C, 17,4 ml (120 mmoles) de
trifluorométhane sulfonate de méthyle et on agite le mélange
à température ambiante pendant 3 h.

On recueille le précipité formé par filtration et on le sèche
15 sous pression réduite.

On obtient 49 g de produit qu'on utilise tel quel dans
l'étape suivante.

20 5.2.2. Ethanedioate de thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)-
phénylméthanamine 2:1.

Dans une fiole de Parr on place 14,8 g (31,89 mmoles) de
trifluorométhane sulfonate de 2-(benzyloxyiminophényl-
méthyl)-1-méthylpyridinium et 0,74 g d'oxyde de platine dans
50 ml d'éthanol et 50 ml d'acide chlorhydrique 1N et on
25 effectue une hydrogénation pendant 5 h.

On évapore l'éthanol sous pression réduite, on extrait le
résidu avec du dichlorométhane, on sépare la phase aqueuse,
on y ajoute une solution d'ammoniaque et on l'extrait avec du
dichlorométhane. Après lavage des phases organiques réunies,
30 séchage sur sulfate de sodium, filtration et évaporation du
solvant sous pression réduite, on obtient 6,7 g de produit
huileux comprenant 10% de diastéréoisomère érythro.

On en prépare l'éthanedioate en dissolvant les 6,7 g de base
dans le méthanol et en ajoutant 2 équivalents d'acide
35 oxalique dissous dans le minimum de méthanol, et on purifie
le sel obtenu par recristallisation dans un mélange de
méthanol et d'éther diéthylique.

On isole finalement 4,7 g d'éthanedioate du diastéréo
[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]isomère thréo pur.

Point de fusion : 156-159°C.

5.3. Chlorhydrate de thréo-4-chloro-3-éthylsulfonyl-*N*-
[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1.

5 De la manière décrite dans l'exemple 1.3, en partant de
550 mg (1,82 mmoles) d'acide 4-chloro-3-(éthylsulfonyl)-
benzoïque, de 350 mg (1,82 mmoles) de chlorhydrate de
1-(diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, de 250 mg (1,82
mmoles) d'hydroxybenzotriazole et de 371 mg (1,82 mmoles) de
10 thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine, on obtient
une huile correspondant au produit de couplage.

On en prépare le chlorhydrate en le dissolvant dans quelques
ml de propan-2-ol et en ajoutant 10 ml d'une solution 0,1N
d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol et en concentrant
15 le mélange sous pression réduite. Après trituration avec de
l'éther isopropylique on isole finalement 413 mg de
chlorhydrate.

Point de fusion : 231-233°C.

20 Exemple 6 (Composé N°117).

Chlorhydrate de thréo-4-chloro-3-(thién-2-yl)-*N*-
[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1.

6.1. Acide 4-chloro-3-(thién-2-yl)benzoïque.

25 Dans un ballon de 100 ml on introduit 4 g (13,5 mmoles) de
4-chloro-3-iodobenzoate de méthyle, 3,73 g (27 mmoles) de
carbonate de potassium, 1,9 g (14,8 mmoles) d'acide
2-thiopheneboronique et 1,24 g (1,3 mmoles) de
tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium dans 40 ml de
30 *N,N*-diméthylformamide, et on chauffe le mélange à 70°C
pendant 24 h.

On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le
résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en
éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle.

35 On obtient 3 g d'une huile transparente qu'on saponifie dans
des conditions classiques pour obtenir l'acide sous forme
d'un solide blanc.

Point de fusion : 200-202°C.

6.2. Chlorhydrate de thréo-4-chloro-3-(thién-2-yl)-
N-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide
1:1.

De la manière décrite dans l'exemple 1.3, en partant de
5 412 mg (1,82 mmoles) d'acide 4-chloro-3-(thién-2-yl)-
benzoïque, de 350 mg (1,82 mmoles) de chlorhydrate de
1-(diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, de 250 mg (1,82
mmoles) d'hydroxybenzotriazole et de 371 mg (1,82 mmoles) de
10 thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine, on obtient
une huile correspondant au produit de couplage.

On en prépare le chlorhydrate en le dissolvant dans quelques
ml de propan-2-ol et en ajoutant 10 ml d'une solution 0,1N
d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol et en concentrant
le mélange sous pression réduite. Après trituration avec de
15 l'éther isopropylique on isole finalement 413 mg de
chlorhydrate.

Point de fusion : 156-158°C.

Exemple 7 (Composé N°67).

20 Chlorhydrate de thréo-2-chloro-5-(méthoxycarbonyl)-
N-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1.

7.1. Acide 2-chloro-5-(méthoxycarbonyl)benzoïque.

Dans un ballon de 250 ml on place 4 g (12,3 mmoles) de
25 5-bromo-2-chlorobenzoate de phénylméthyle, 5,74 g (5,47
mmoles) de triéthylamine, 0,52 g (0,734 mmoles) de chlorure
de palladiumbis(triphénylphosphine) dans 56 ml de méthanol et
28 ml de N,N-diméthylformamide. On purge le ballon au
monoxyde de carbone, on le place sous atmosphère de monoxyde
30 de carbone et on le chauffe à 60°C pendant 24 h.

On évapore les solvants sous pression réduite, on reprend le
résidu avec de l'eau et du dichlorométhane, on sépare la
phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium, on la
filtre, on l'évapore sous pression réduite et on purifie le
35 résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en
éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle.
On isole ainsi 1,5 g d'ester benzylique de l'acide
2-chloro-5-(méthoxycarbonyl)benzoïque. On place ce mélange
dans une fiole de Parr avec 150 ml de méthanol, on ajoute une

pointe de spatule d'oxyde de platine, et on effectue une hydrogénation sous pression pendant 4 h.

On sépare le catalyseur par filtration, en le rinçant avec du dichlorométhane, on concentre le filtrat sous pression
5 réduite, et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 0,48 g d'acide sous forme de solide blanc.

10 7.2. Chlorhydrate de thréo-2-chloro-5-(méthoxycarbonyl)-
N-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide
1:1.

De la manière décrite dans l'exemple 1.3, en partant de 400 mg (1,82 mmoles) d'acide 2-chloro-5-(méthoxycarbonyl)-
15 benzoïque, de 350 mg (1,82 mmoles) de chlorhydrate de 1-(diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, de 250 mg (1,82 mmoles) d'hydroxybenzotriazole et de 371 mg (1,82 mmoles) de thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine, on obtient une huile correspondant au produit de couplage.

20 On en prépare le chlorhydrate en le dissolvant dans quelques ml de propan-2-ol et en ajoutant 10 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol et en concentrant le mélange sous pression réduite. Après trituration avec de
25 chlorhydrate.

Point de fusion : 228-230°C.

Exemple 8 (Composé N°70).

Chlorhydrate de thréo-4-(aminocarbonyl)-3,5-dichloro-
30 N-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1.

8.1. Acide 4-(aminocarbonyl)-3,5-dichlorobenzoïque.

Dans un tube de Schlenk on place 0,79 g (2,377 mmoles) de 3,5-dichloro-4-iodobenzoate de méthyle (*Chem Ber.* (1941), **74**,
35 807-821), 0,17 g (2,61 mmoles) de cyanure de potassium, 0,045 g (0,237 mmoles) d'iodure de cuivre et 0,137 g (0,119 mmoles) de palladiumtétrakistriphénylphosphine dans 5 ml de tétrahydrofurane dégazé, et on chauffe le mélange à 80°C pendant 4 h.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'eau et du dichlorométhane, on sépare la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on la concentre sous pression réduite.

5 On obtient 0,47 g de 4-cyano-3,5-dichlorobenzoate de méthyle sous forme de solide beige.

Dans un ballon de 100 ml on place 1,1 g (4,8 mmoles) de 4-cyano-3,5-dichlorobenzoate de méthyle dans 12 ml d'éthanol et 1,85 ml de soude concentrée, et on chauffe le mélange au
10 reflux pendant 5 h.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'eau et de l'acide chlorhydrique concentré, on recueille le précipité par filtration et on le sèche sous pression réduite.

15 On obtient 1 g de produit sous forme de solide beige.

8.2. Chlorhydrate de thréo-4-(aminocarbonyl)-3,5-dichloro-N-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide
1:1.

20 De la manière décrite dans l'exemple 1.3, en partant de 393 mg (1,82 mmoles) d'acide 4-(aminocarbonyl)-3,5-dichlorobenzoïque, de 350 mg (1,82 mmoles) de chlorhydrate de 1-(diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, de 250 mg (1,82 mmoles) d'hydroxybenzotriazole et de 371 mg (1,82 mmoles) de
25 thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine, on obtient une huile correspondant au produit de couplage.

On en prépare le chlorhydrate en le dissolvant dans quelques ml de propan-2-ol et en ajoutant 10 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol et en concentrant
30 le mélange sous pression réduite. Après trituration avec de l'éther isopropylique on isole finalement 86 mg de chlorhydrate.

Point de fusion : 297-299°C.

Exemple 9 (Composé N°73).

Chlorhydrate de thréo-3,5-dichloro-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-N-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1.

5

9.1. Acide 3,5-dichloro-4-(morpholin-4-ylcarbonyl)-benzoïque.

Dans un tricol sous atmosphère d'azote, on place 940 mg (8,37 mmoles) de tert-butylate de potassium dans 15 ml de tétrahydrofurane anhydre à -76°C, on agite le mélange pendant 10 30 min, on ajoute, goutte à goutte, 400 mg (2,09 mmoles) d'acide 3,5-dichlorobenzoïque en solution dans 5 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute, goutte à goutte, 5,3 ml (8,37 mmoles) de n-butyllithium 1,6M dans l'hexane, et on 15 poursuit l'agitation à -76°C pendant 1 h.

On ajoute, goutte à goutte, 0,55 ml (4,7 mmoles) de chlorure de morpholinylcarbonyle, on laisse la température revenir à l'ambiante et on poursuit l'agitation pendant une nuit.

On hydrolyse le mélange avec une solution de chlorure 20 d'ammonium et d'acide chlorhydrique 1N et on l'extrait avec de l'éther diéthylique. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de 25 dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 428 mg d'acide brut qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

9.2. Chlorhydrate de thréo-3,5-dichloro-4-(morpholin-4-yl-carbonyl)-N-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]-benzamide 1:1. 30

A une solution de 428 mg (1,4 mmoles) d'acide 3,5-dichloro-4-(morpholin-4-ylcarbonyl)benzoïque, de 270 mg (1,4 mmoles) de chlorhydrate de 1-(diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide, de 190 mg (1,4 mmoles) d'hydroxybenzotriazole 35 dans 20 ml de dichlorométhane agitée pendant 10 min, on ajoute une solution de 290 mg (1,4 mmoles) de thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine dans 5 ml de dichlorométhane, et on agite le mélange pendant une nuit.

On hydrolyse le mélange à l'eau et à la soude 1N, on l'extrait au dichlorométhane, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 370 mg d'un produit huileux correspondant au produit de couplage.

On en prépare le chlorhydrate en le dissolvant dans quelques ml de propan-2-ol et en ajoutant 10 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol et en concentrant le mélange sous pression réduite. Après trituration avec de l'éther isopropylique on isole finalement 422 mg de chlorhydrate.

Point de fusion : 210-220°C.

Exemple 10 (Composé N°152).

2-chloro-6-fluoro-3-méthyl-N-[(S)-phényl[(2S)-pipéridin-2-yl]méthyl]benzamide.

20

10.1. (S)-phényl[(2S)-pipéridin-2-yl]méthanol.

Dans un ballon de 250 ml on place une solution de 2,0 g (6,9 mmoles) de (1S)-2-[(2S)-hydroxy(phényl)méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle (obtenu selon le mode opératoire décrit dans l'étape 1.2.1 dans l'exemple 1) dans 40 ml de méthanol, on ajoute une solution aqueuse de potasse préparée à partir de 2 g de potasse en pastilles et 20 ml d'eau, et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 h. On le refroidit, on évapore le solvant sous pression réduite, on ajoute de l'eau et on extrait le mélange plusieurs fois avec du dichlorométhane. Après lavage des phases organiques réunies, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite on obtient 1 g de solide blanc.

Point de fusion : 148-150°C.

$[\alpha]_D^{25} = +38,4^\circ$ (c=0,98 ; CHCl₃).

10.2. (S)-[(2S)-1-allylpipéridin-2-yl](phényl)méthanol.

Dans un ballon de 500 ml muni d'une agitation magnétique et

d'une circulation d'argon on introduit 2,6 g (13,58 mmoles) de (S)-phényl[(2S)-pipéridin-2-yl]méthanol et 100 ml d'acétonitrile. A la suspension obtenue on ajoute ensuite 2,8 g de carbonate de potassium et 1,4 ml (1,2 éq.) de bromure d'allyle, et on maintient l'agitation à 25°C pendant 6 h. On ajoute 100 ml d'eau et 100 ml d'acétate d'éthyle, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait trois fois avec 50 ml d'acétate d'éthyle, on lave les phases organiques réunies avec 100 ml d'eau puis 100 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 3 g d'huile jaune que l'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice (120 g, gradient d'éluion de 2% à 10% de méthanol dans le dichlorométhane en 30 min). On isole 2,7 g de produit sous forme d'huile jaune.

10.3. (S)-[(2S)-1-allylpipéridin-2-yl](phényl)méthanamine. Dans un ballon de 250 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 2,7 g (11,67 mmoles) de (S)-[(2S)-1-allylpipéridin-2-yl](phényl)méthanol et 1,62 ml de triéthylamine dans 80 ml de dichlorométhane anhydre, on refroidit le milieu à 0°C, on ajoute 0,9 ml de chlorure de méthanesulfonyle, on laisse le mélange revenir lentement à température ambiante pendant 2 h et on le concentre sous pression réduite. Dans un autoclave muni d'une agitation magnétique et refroidi à -50°C on introduit de l'ammoniac liquéfié, on ajoute une solution de méthanesulfonate brut précédemment préparé en solution dans 30 ml d'éthanol absolu, on ferme l'autoclave et on maintient l'agitation pendant 48 h. On transvase le mélange dans un ballon, on le concentre sous pression réduite, on ajoute au résidu de l'eau et du dichlorométhane, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait trois fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On isole 1,5 g d'amine sous forme de produit huileux qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10.4. *N*-[(*S*)-[(2*S*)-1-allylpipéridin-2-yl](phényl)méthyl]-2-chloro-6-fluoro-3-méthylbenzamide.

Dans un ballon de 10 ml on introduit successivement, dans 5 ml de dichlorométhane, 0,13 g (0,68 mmole) d'acide 2-chloro-6-fluoro-3-méthylbenzoïque, 0,13 g (0,68 mmole) de chlorhydrate de 1-[3-(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbo_ diimide et 0,085 g de diméthylaminopyridine, et on agite le mélange à température ambiante pendant 30 min.

On ajoute 0,18 g de (*S*)-[(2*S*)-1-allylpipéridin-2-yl](phényl)_ méthanimine en solution dans 2 ml de dichlorométhane et on poursuit l'agitation pendant 24 h.

On ajoute 5 ml d'eau, on filtre sur cartouche Whatman® (PTFE) et on purifie directement sur cartouche de 10 g de silice en éluant avec un mélange 98/2 à 90/10 de dichlorométhane et de méthanol.

On isole 0,12 g de base sous forme d'huile incolore.

10.5. 2-chloro-6-fluoro-3-méthyl-*N*-[(*S*)-phényl[(2*S*)-pipéridin-2-yl]méthyl]benzamide.

Dans un ballon de 10 ml muni d'uni d'une agitation magnétique on introduit, sous atmosphère d'argon, 0,14 g (3 éq.) d'acide 1,3-diméthylbarbiturique en solution dans 3 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute 0,004 g (0,01 éq.) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0) et on chauffe le mélange à 30°C.

On ajoute une solution de 0,12 g (0,3 mmole) de *N*-[(*S*)-[(2*S*)-1-allylpipéridin-2-yl](phényl)méthyl]-2-chloro-6-fluoro-3-méthylbenzamide dans 1 ml de dichlorométhane et on laisse le mélange sous agitation pendant 24 h.

On ajoute 5 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogène_sulfate de sodium, on filtre sur cartouche Whatman® (filtre PTFE) et on purifie directement sur cartouche de 10 g de silice en éluant avec du dichlorométhane contenant 0,4% d'ammonique à 33%.

On isole 0,1 g de base que l'on salifie par une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol.

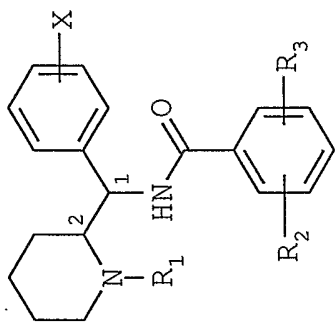
On obtient 0,05 g de chlorhydrate qu'on purifie en phase inversé sur colonne XTerra® MS C18 (pH 10).

On isole finalement 0,020 g de base sous forme de cristaux blancs.

Point de fusion : 152-154°C.

- 5 Le tableau qui suit illustre les structures chimiques de quelques composés de l'invention.
Dans les colonnes "R₂" et "R₃", "pyrrolid" désigne un groupe pyrrolidin-1-yle.
Dans la colonne "R₃", "C₆H₅" désigne un groupe phényle, "C₆H₄"
10 désigne un groupe phényle monosubstitué et "C₆H₃" désigne un groupe phényle disubstitué, les substituants et leurs positions étant indiqués, "cC₃H₅" désigne un groupe cyclopropyle, "cC₅H₇" désigne un groupe cyclopentyle, "morphol" désigne un groupe morpholin-1-yle, "piperid"
15 désigne un groupe pipéridin-1-yle.
Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, "HCl" désigne un chlorhydrate et "tfa" désigne un trifluoroacétate.
Dans la colonne "stéréo", "S,S;R,R" désigne le mélange de
20 diastéréoisomères 1S,2S,1R,2R, S,S désigne l'isomère 1S,2S et R,R désigne l'isomère 1R,2R.
Le pouvoir rotatoire du composé N°134 est $[\alpha]_D^{20} = +51,5^\circ$ (c=0,806 ; CH₃OH), le pouvoir rotatoire du composé N°135 est $[\alpha]_D^{20} = -9,71^\circ$ (c=0,515 ; CH₃OH) et le pouvoir rotatoire du
25 composé N°144 est $[\alpha]_D^{20} = -79,9^\circ$ (c=0,97 ; CH₃OH).

Tableau



N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	Stéréo	Sel	F (°C)
1	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃) (cC ₃ H ₅)	S, S; R, R	HCl	126-128
2	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	148-152
3	H	CH ₃	2-Cl	5-SO ₂ NCH(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	205-206, 5
4	H	CH ₃	4-Cl, 6-N(CH ₃) ₂	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	251-253
5	H	CH ₃	2-Cl	5-SO ₂ NH(cC ₃ H ₅)	S, S; R, R	HCl	214-216
6	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NHCH(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	226-227
7	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	157-158
8	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ -pyrrolid	S, S; R, R	HCl	145-150
9	H	CH ₃	2-Cl	5-SO ₂ N(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	134-140
10	H	CH ₃	2-Cl	5-SO ₂ NHCH ₃	S, S; R, R	HCl	>250
11	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH(cC ₃ H ₅)	S, S; R, R	HCl	208-210

N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	stéréo	Sel	F (°C)
12	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ N(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	M+H=539
13	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NHCH ₃	S, S; R, R	-	69-70
14	2-F	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	-	269-271
15	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	243-244, 5
16	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NHCH ₂ CC ₃ H ₅	S, S; R, R	HCl	200-202
17	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ -[2, 5-(CH ₃) ₂ -pyrrolid]	S, S; R, R	HCl	140-148
18	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ -morphol	S, S; R, R	-	156-160
19	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NHCONHCH ₂ CH ₃	S, S; R, R	HCl	210-214
20	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	S, S; R, R	2HCl	M+H=508
21	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	112-120
22	H	CH ₃	2-Cl	5-SO ₂ N(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	175-177
23	H	CH ₃	2-Cl	5-SO ₂ N(CH ₃)(cC ₃ H ₅)	S, S; R, R	HCl	220-222
24	H	CH ₃	3-Br	4-SO ₂ NH(cC ₃ H ₅)	S, S; R, R	HCl	197-199
25	H	CH ₃	3-Br	4-SO ₂ N(CH ₃)(cC ₃ H ₅)	S, S; R, R	HCl	163-165
26	H	CH ₃	2, 4-Cl ₂	5-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	HCl	280-282
27	H	CH ₃	H	3-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	-	75-78
28	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	-	138-140
29	H	CH ₃	3-Br	4-SO ₂ NHCONHCH ₂ CH ₃	S, S; R, R	-	215-220
30	H	CH ₃	3-Cl	4-SO ₂ -piperid	S, S; R, R	HCl	250-252

N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	Stéréo	Sel	F (°C)
31	H	CH ₃	3-Cl	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	218-220
32	H	CH ₃	3-Cl	4-SO ₂ -pyrrolid	S, S; R, R	HCl	206-208
33	H	CH ₃	3-Br	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	208-210
34	H	CH ₃	3-Cl	4-SO ₂ -morphol	S, S; R, R	HCl	242-244
35	H	CH ₃	3-Br	4-SO ₂ -pyrrolid	S, S; R, R	HCl	140-142
36	H	CH ₃	3-Cl, 5-pyrrolid	4-SO ₂ -pyrrolid	S, S; R, R	HCl	179-192
37	H	CH ₃	3, 5-Cl ₂	4-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	HCl	227-234
38	H	CH ₃	3, 5-Cl ₂	4-SO ₂ -pyrrolid	S, S; R, R	HCl	160-167
39	H	CH(CH ₃) ₂	4-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	250-260
40	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	210-212
41	H	CH ₂ CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	127-128
42	H	H	4-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	232-236
43	3-OCH ₃	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	-	138-140
44	2-OCH ₃	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	-	158-160
45	4-CH ₃	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	-	188-190
46	4-OCH ₃	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	-	178-180
47	2-CF ₃	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	-	196-197
48	2-Cl	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	-	171-172
49	2, 4-(CH ₃) ₂	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	S, S; R, R	-	193

N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	Stéréo	Sel	F (°C)
50	2-CH ₃ , 4-OCH ₃	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	160-165
51	2, 6-(CH ₃) ₂	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	-	225-226
52	2-CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	tfa	236-238
53	H	CH ₂ C ₆ H ₅	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	-	87-88
54	2-I	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	-	204-206
55	3-Cl	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	-	188-189
56	2-CH ₃	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	-	193-195
57	H	CH ₃	3, 4-Cl ₂	5-SO ₂ NH ₂	S, S; R, R	HCl	352-354
58	H	CH ₃	2, 3-(OCH ₃) ₂	5-SO ₂ NHCH ₃	S, S; R, R	-	209-210
59	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ CH ₂ CH ₃	S, S; R, R	HCl	231-233
60	H	CH ₃	4-Cl, 2-OCH ₃	5-SO ₂ CH ₂ CH ₃	S, S; R, R	HCl	251-252
61	H	CH ₃	2-Cl	5-SO ₂ CH ₃	S, S; R, R	-	166-167
62	H	CH ₃	2-Cl	4-SO ₂ CH ₃	S, S; R, R	HCl	277-278
63	H	CH ₃	2-Cl	5-SCH ₃	S, S; R, R	HCl	232-234
64	H	CH ₃	4-Cl	3-CO ₂ CH ₃	S, S; R, R	HCl	153-156
65	H	CH ₃	4-Cl	3-CON(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	180-182
66	H	CH ₃	4-Cl	3-CO ₂ H	S, S; R, R	HCl	278-280
67	H	CH ₃	2-Cl	5-CO ₂ CH ₃	S, S; R, R	HCl	228-230
68	H	CH ₃	2, 5-Cl ₂	4-CO ₂ CH ₃	S, S; R, R	HCl	218-221

N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	Stéréo	Sel	F (°C)
69	H	CH ₃	3, 5-Cl ₂	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃	S, S; R, R	HCl	118-120
70	H	CH ₃	3, 5-Cl ₂	4-CONH ₂	S, S; R, R	HCl	297-299
71	H	CH ₃	3, 5-Cl ₂	4-CO-pyrrolid	S, S; R, R	HCl	240-250
72	H	CH ₃	3, 5-Cl ₂	4-CO-piperid	S, S; R, R	HCl	200-205
73	H	CH ₃	3, 5-Cl ₂	4-CO-morphol	S, S; R, R	HCl	210-220
74	H	CH ₃	3, 5-Cl ₂	4-CON(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	197-204
75	H	CH ₃	2-Cl	3-CN	S, S; R, R	HCl	148-150
76	H	CH ₃	H	3-CN	S, S; R, R	HCl	72-74
77	H	CH ₃	2-Cl	5-CN	S, S; R, R	HCl	284-285
78	H	CH ₃	H	4-COCH ₃	S, S; R, R	-	156-157
79	H	CH ₃	H	3-COC ₆ H ₅	S, S; R, R	HCl	110-111
80	H	CH ₃	4-Br	3-CH ₃	S, S; R, R	-	126-128
81	H	CH ₃	3-Br	4-CH ₃	S, S; R, R	-	136-137
82	H	CH ₃	H	3-CH ₃	S, S; R, R	HCl	97-99
83	H	CH ₃	3-F	4-CH ₃	S, S; R, R	-	123-124
84	H	CH ₃	3-OCH ₃	4-CH ₃	S, S; R, R	-	108-109
85	H	CH ₃	H	3, 4-(CH ₃) ₂	S, S; R, R	-	117-118
86	H	CH ₃	4-Br	2-CH ₃	S, S; R, R	-	123-124
87	H	CH ₃	3, 5-(OCH ₃) ₂	4-CH ₃	S, S; R, R	HCl	138-140

N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	Stereo	Sel	F (°C)
88	H	CH ₃	4-Cl	3-CH ₃	S, S; R, R	-	137, 5-138
89	H	CH ₃	2-Cl	5-CH ₃	S, S; R, R	-	217
90	H	CH ₃	2-Cl, 6-F	5-CH ₃	S, S; R, R	-	149
91	H	CH ₃	4-Cl	2-CH ₃	S, S; R, R	HCl	228
92	H	CH ₃	3-F	2-CH ₃	S, S; R, R	HCl	52
93	H	CH ₃	3-Cl	2-CH ₃	S, S; R, R	-	250
94	H	CH ₃	5-Cl	2-CH ₃	S, S; R, R	HCl	263-264
95	H	CH ₃	H	2, 3-(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	263
96	H	CH ₃	2-Cl	3-CH ₃	S, S; R, R	HCl	365
97	H	CH ₃	5-F	2-CH ₃	S, S; R, R	HCl	260
98	H	CH ₃	H	2-CH ₃	S, S; R, R	HCl	252
99	H	CH ₃	H	2, 5-(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	251
100	H	CH ₃	H	2, 4-(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	246
101	H	CH ₃	4-Br	2-(CH ₂) ₂ CH ₃	S, S; R, R	HCl	172-174
102	H	CH ₃	2-Cl, 6-F	3-CH ₃	S, S; R, R	HCl	149-150
103	H	CH ₃	3, 5-Cl ₂	4-C ₆ H ₅	S, S; R, R	HCl	163-165
104	H	CH ₃	4-Cl	3-(4-F-C ₆ H ₄)	S, S; R, R	tfa	176
105	H	CH ₃	4-Cl	3-(thianthren-1-yl)	S, S; R, R	tfa	146, 5
106	H	CH ₃	4-Cl	3-C ₆ H ₅	S, S; R, R	tfa	147

N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	Stéréo	Sel	F (°C)
107	H	CH ₃	4-Cl	3-(4-OCF ₃ -C ₆ H ₄)	S, S; R, R	tfa	169, 5
108	H	CH ₃	4-Cl	3-(3-F-4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₃)	S, S; R, R	tfa	129
109	H	CH ₃	4-Cl	3-(3-Cl-4-F-C ₆ H ₃)	S, S; R, R	tfa	145
110	H	CH ₃	4-Cl	3-[3, 5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃]	S, S; R, R	-	115
111	H	CH ₃	4-Cl	3-(benzo[b]thien-3-yl)	S, S; R, R	tfa	132
112	H	CH ₃	2-Cl	3-(benzo[b]thien-3-yl)	S, S; R, R	HCl	215-216
113	H	CH ₃	2-Cl	5-(thien-2-yl)	S, S; R, R	HCl	272, 5-276, 5
114	H	CH ₃	2-Cl	5-(thien-3-yl)	S, S; R, R	HCl	292
115	H	CH ₃	3-Cl	4-(thien-2-yl)	S, S; R, R	HCl	210-215
116	H	CH ₃	4-Cl	3-(thien-3-yl)	S, S; R, R	HCl	138-140
117	H	CH ₃	4-Cl	3-(thien-2-yl)	S, S; R, R	HCl	156-158
118	H	CH ₃	4-Cl	3-(3-CF ₃ -C ₆ H ₄)	S, S; R, R	HCl	151
119	H	CH ₃	4-Cl	3-(4-OCH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄)	S, S; R, R	HCl	182
120	H	CH ₃	4-Cl	3-(3-Cl-C ₆ H ₄)	S, S; R, R	HCl	164
121	H	CH ₃	4-Cl	3-(4-SCH ₃ -C ₆ H ₄)	S, S; R, R	HCl	212
122	H	CH ₃	4-Cl	3-(4-CF ₃ -C ₆ H ₄)	S, S; R, R	HCl	167
123	H	CH ₃	4-Cl	3-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄)	S, S; R, R	HCl	268
124	H	CH ₃	4-Cl	3-(4-CH ₂ CH ₃ -C ₆ H ₄)	S, S; R, R	HCl	218
125	H	CH ₃	4-Cl	3-(2-Cl-C ₆ H ₄)	S, S; R, R	HCl	217

N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	Stéréo	Sel	F (°C)
126	H	CH ₃	4-Cl	3-[3-CH(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄]	S, S; R, R	HCl	221
127	H	CH ₃	4-Cl	3-(3-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	S, S; R, R	HCl	182
128	H	CH ₃	4-Cl	3-(4-CN-C ₆ H ₄)	S, S; R, R	HCl	216
129	H	CH ₃	4-Cl	3-(2, 3-Cl ₂ -C ₆ H ₃)	S, S; R, R	HCl	294
130	H	CH ₃	4-Cl	3-(3, 4-Cl ₂ -C ₆ H ₃)	S, S; R, R	HCl	239
131	H	CH ₃	4-Cl	3-(4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄)	S, S; R, R	HCl	235
132	H	CH ₃	4-Cl	3-(3-Cl, 6-OCH ₃ -C ₆ H ₃)	S, S; R, R	HCl	179
133	H	CH ₃	4-Cl	3-(2, 4-Cl ₂ -C ₆ H ₃)	S, S; R, R	HCl	292
134	H	CH ₃	2-Cl, 6-F	3-CH ₃	1S, 2S	HCl	164-166
135	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	1R, 2R	HCl	281-287
136	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	1R, 2R	tfa	85-86
137	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ N(CH ₃) ₂	1S, 2S	HCl	140-150
138	H	CH ₃	4-Cl	3-SO ₂ NH ₂	1S, 2S	-	135-137
139	H	CH ₃	3-Cl	4-CO ₂ CH ₃	S, S; R, R	HCl	170-171
140	H	CH ₃	H	3-SO ₂ CH ₃	S, S; R, R	-	92-95
141	H	CH ₃	H	3-[3, 4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃]	S, S; R, R	HCl	233
142	H	CH ₃	2-NH ₂ , 5-Cl	3-CH ₃	S, S; R, R	HCl	172-173
143	H	CH ₃	2-NH ₂ , 3-Cl	6-CH ₃	S, S; R, R	HCl	301-302
144	H	CH ₃	2-NH ₂ , 3-Cl	6-CH ₃	1R, 2R	HCl	168-169

N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	Stéréo	Sel	F (°C)
145	H	CH ₃	2-Cl	3-C ₆ H ₅	S, S; R, R	HCl	242-243
146	H	CH ₃	2-Cl	3-CH(CH ₃) ₂	S, S; R, R	HCl	233-234
147	H	CH ₃	2-NH ₂ , 3-Cl	4-CH ₃	S, S; R, R	HCl	234-236
148	H	CH ₃	2-Cl	3-CC ₅ H ₇	S, S; R, R	HCl	144-145
149	H	CH ₃	2-Cl	3-C ₂ H ₅	S, S; R, R	-	130-132
150	H	H	3-Cl	2-CH ₃	1S, 2S	-	146-148
151	H	H	2-Cl	3-CH ₃	1S, 2S	-	144-146
152	H	H	2-Cl, 6-F	3-CH ₃	1S, 2S	-	152-154

Les composés de l'invention ont été soumis à une série d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

5 Etude du transport de la glycine dans les cellules SK-N-MC exprimant le transporteur humain glyt1 natif.

La capture de [¹⁴C]glycine est étudiée dans les cellules SK-N-MC (cellules neuro-épithéliales humaines) exprimant le transporteur humain glyt1 natif par la mesure de la
10 radioactivité incorporée en présence ou en absence du composé à tester. Les cellules sont cultivées en monocouche pendant 48 h dans des plaques prétraitées à la fibronectine à 0,02%. Le jour de l'expérience, le milieu de culture est éliminé et les cellules sont lavées par un tampon Krebs-HEPES (acide
15 [4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine-1-éthanesulfonique) à pH 7,4. Après 10 min de préincubation à 37°C en présence soit de tampon (lot témoin), soit de composé à tester a différentes concentrations ou de 10 mM de glycine (détermination de la capture non spécifique), 10 µM de [¹⁴C]glycine (activité
20 spécifique 112 mCi/mmmole) sont ensuite ajoutés. L'incubation se poursuit pendant 10 min à 37°C, et la réaction est arrêtée par 2 lavages avec un tampon Krebs-HEPES à pH 7,4. La radioactivité incorporée par les cellules est alors estimée après ajout de 100 µl de scintillant liquide et agitation
25 pendant 1 h. Le comptage est réalisé sur compteur Microbeta Tri-lux™. L'efficacité du composé est déterminée par la CI₅₀, concentration du composé qui diminue de 50% la capture spécifique de glycine, définie par la différence de radioactivité incorporée par le lot témoin et le lot qui a
30 reçu la glycine à 10 mM. Les composés de l'invention, dans ce test, ont une CI₅₀ de l'ordre de 0,001 à 10 µM.

35 Etude ex vivo de l'activité inhibitrice d'un composé sur la capture de la [¹⁴C]glycine dans l'homogénat cortical de souris.

Des doses croissantes du composé à étudier sont administrées par voie orale (préparation par trituration de la molécule à tester dans un mortier dans une solution de Tween/Methocel™ à

0,5% dans de l'eau distillée) ou intrapéritonéale (dissolution de la molécule à tester dans du sérum physiologique ou préparation par trituration dans un mortier dans une solution de Tween/methocel à 0,5% dans de l'eau, selon la solubilité de la molécule) sur des souris mâles OF1 Iffa Crédo de 20 à 25 g le jour de l'expérience. Le groupe témoin est traité par le véhicule. Les doses en mg/kg, la voie d'administration et le temps de traitement sont déterminés en fonction de la molécule à étudier.

Après euthanasie par décapitation des animaux à un temps donné après l'administration, le cortex de chaque animal est rapidement prélevé sur glace, pesé et conservé à 4°C ou congelé à -80°C (dans les deux cas les échantillons sont conservés 1 jour maximum). Chaque échantillon est homogénéisé dans un tampon Krebs-HEPES à pH 7,4 à raison de 10 ml/g de tissu. 20 µl de chaque homogénat sont incubés pendant 10 min à température ambiante en présence de 10 mM de L-alanine et de tampon. La capture non spécifique est déterminée par addition de 10 mM de glycine au groupe témoin. La réaction est arrêtée par filtration sous vide et la radioactivité retenue est estimée par scintillation solide par comptage sur compteur Microbeta Tri-lux™.

Un inhibiteur de la capture de la [¹⁴C]glycine diminuera la quantité de radioligand incorporée dans chaque homogénat.

L'activité du composé est évaluée par sa DE₅₀, dose qui inhibe 50% de la capture de la [¹⁴C]glycine par rapport au groupe témoin.

Les composés de l'invention les plus puissants, dans ce test, ont une DE₅₀ de 0,1 à 5 mg/kg par voie intrapéritonéale ou par voie orale.

Etude du transport de la glycine dans l'homogénat de moelle épinière de souris.

La capture de [¹⁴C]glycine par le transporteur glyt2 est étudiée dans l'homogénat de moelle épinière de souris par la mesure de radioactivité incorporée en présence ou en absence de composé à étudier.

Après euthanasie des animaux (souris mâles OF1 Iffa Crédo pesant 20 à 25 g le jour de l'expérience), la moelle épinière

de chaque animal est rapidement prélevée, pesée et conservée sur glace. Les échantillons sont homogénéisés dans un tampon Krebs-HEPES (acide [4-(2-hydroxyéthyl)pipérazine-1-éthanesulfonique), pH 7,4, à raison de 25 ml/g de tissu.

5 50 µl d'homogénat sont pré-incubés pendant 10 min à 25°C en présence de tampon Krebs-HEPES , pH 7,4 et de composé à étudier à différentes concentrations, ou de 10 mM de glycine pour déterminer la capture non spécifique. La [¹⁴C]glycine (activité spécifique = 112mCi/mmmole) est ensuite ajoutée
10 pendant 10 min à 25°C à la concentration finale de 10 µM. La réaction est arrêtée par filtration sous vide et la radioactivité est estimée par scintillation solide par comptage sur un compteur Microbeta Tri-lux™.

L'efficacité du composé est déterminée par la concentration
15 CI₅₀ capable de diminuer de 50% la capture spécifique de glycine, définie par la différence de radioactivité incorporée par le lot témoin et le lot qui a reçu la glycine 10 mM.

Les composés de l'invention dans ce test, ont une CI₅₀ de
20 l'ordre de 0,001 à 10 µM.

Etude ex vivo de l'activité inhibitrice d'un composé sur la capture de la [¹⁴C]glycine dans l'homogénat spinal de souris.

Des doses croissantes du composé à étudier sont administrées
25 par voie orale (préparation par trituration du composé à tester dans un mortier, dans une solution de Tween/Methocel™ à 0,5% dans de l'eau distillée) ou intrapéritonéale (composé à tester dissous dans du sérum physiologique, ou trituré dans un mortier, dans une solution de Tween/Methocel™ à 0,5% dans
30 de l'eau distillée) à des souris mâles OF1 Iffa Crédo de 20 à 25 g le jour de l'expérience. Le groupe témoin est traité par le véhicule. Les doses en mg/kg, la voie d'administration, le temps de traitement ainsi que le temps d'euthanasie sont déterminés en fonction du composé à étudier.

35 Après euthanasie par décapitation des animaux à un temps donné après l'administration, les moelles sont prélevées rapidement, pesées et introduites dans des fioles à scintillation en verre, conservées dans de la glace pilée ou congelées à -80°C (dans les deux cas les échantillons sont

conservés 1 jour maximum). Chaque échantillon est homogénéisé dans un tampon Krebs-HEPES à pH 7,4, à raison de 25 ml/g de tissu. 50 µl de chaque homogénat sont incubés pendant 10 min à température ambiante en présence de tampon.

- 5 La capture non spécifique est déterminée par addition de 10 mM de glycine au groupe témoin. La réaction est arrêtée par filtration sous vide et la radioactivité est estimée par scintillation solide par comptage sur un compteur Microbeta Tri-lux™.
- 10 Un inhibiteur de la capture de la [¹⁴C]glycine diminuera la quantité de radioligand incorporée dans chaque homogénat. L'activité du composé est évaluée par sa DE₅₀, dose efficace qui inhibe 50% de la capture de la [¹⁴C]glycine par rapport au groupe témoin.
- 15 Les meilleurs composés de l'invention ont, dans ce test, une DE₅₀ de 1 à 20 mg/kg, par voie intrapéritonéale ou par voie orale.

Les résultats des essais effectués sur les composés de l'invention de configuration (1S,2S) et leurs racémates thréo de configuration (1R,2R ; 1S,2S) dans la formule générale (I) desquels R₂ représente un ou plusieurs atomes d'halogènes ou groupes trifluorométhyle montrent qu'ils sont des inhibiteurs du transporteur de la glycine glyt1 présents dans le cerveau, et cela *in vitro* et *ex vivo*.

Ces résultats suggèrent que les composés de l'invention peuvent être utilisés pour le traitement des troubles comportementaux associés à la démence, des psychoses, en particulier de la schizophrénie (forme déficitaire et forme productive) et des symptômes extrapyramidaux aigus ou chroniques induits par les neuroleptiques, pour le traitement des diverses formes d'anxiété, des attaques de panique, des phobies, des troubles obsessionnels compulsifs, pour le traitement des différentes formes de dépression, y compris la dépression psychotique, pour le traitement des troubles dus à l'abus ou au sevrage d'alcool, des troubles du comportement sexuel, des troubles de la prise de nourriture, et pour le traitement de la migraine.

Les résultats des essais effectués sur les composés de l'invention de configuration (1R,2R) et leurs racémates de configuration (1R,2R;1S,2S) dans la formule générale (I) desquels R₂ représente à la fois un atome d'halogène et un
5 groupe amino NR₃R₄ montrent qu'ils sont des inhibiteurs du transporteur de la glycine glyt2, présent majoritairement dans la moelle épinière, et cela *in vitro* et *ex vivo*.

Ces résultats suggèrent que les composés de l'invention
10 peuvent être utilisés pour le traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie et en pathologie rachidienne aiguë, pour le traitement des contractures spastiques d'origine médullaire ou cérébrale, pour le traitement symptomatique des douleurs aiguës et subaiguës
15 d'intensité légère à modérée, pour le traitement des douleurs intenses et/ou chroniques, des douleurs neurogènes et algies rebelles, pour le traitement de la maladie de Parkinson et des symptômes parkinsoniens d'origine neurodégénérative ou induits par des neuroleptiques, pour le traitement des
20 épilepsies généralisées primaires et secondaires, partielles à symptomatologie simple ou complexe, des formes mixtes et autres syndromes épileptiques en complément d'un autre traitement antiépileptique, ou en monothérapie, pour le traitement des apnées du sommeil, et pour la neuroprotection.

25

C'est pourquoi la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, à l'état de base ou de sel ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, et en
30 mélange, le cas échéant, avec des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

35 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent ainsi être destinées à l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale, intraoculaire.

Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique on peut envisager des pommades, lotions et collyres.

Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribehenate de glycerol, le stéaryl fumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent aussi être ajoutés.

Les techniques de réalisation peuvent être la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Il peuvent être conçus pour permettre une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif grâce à des matrices polymères ou à des polymères spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou retardée (par exemple pour une forme entérique).

Une composition sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme
5 antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

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

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

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

Le principe actif peut être formulé également sous forme de
25 microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération prolongée).

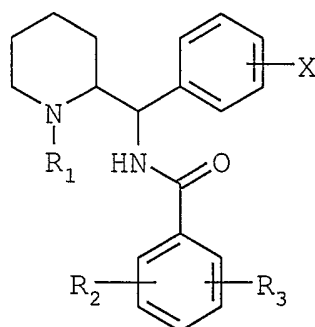
30 Les compositions topiques selon l'invention comprennent un milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de
35 microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées selon les méthodes usuelles des domaines considérés.

Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir, à côté d'un composé de formule générale (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Revendications

1. Composé, sous forme d'isomère optique pur (1*R*,2*R*) ou
 (1*S*,2*S*) ou sous forme de diastéréoisomère thréo (1*R*,2*R* ;
 5 1*S*,2*S*), répondant à la formule générale (I)

10



(I)

- 15 dans laquelle
 R₁ représente
 soit un atome d'hydrogène,
 soit un groupe (C₁-C₇)alkyle linéaire ou ramifié
 éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor,
 20 soit un groupe (C₄-C₇)cycloalkyle,
 soit un groupe (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₃)alkyle,
 soit un groupe phényl(C₁-C₃)alkyle,
 soit un groupe (C₂-C₄)alcényle,
 soit un groupe (C₂-C₄)alcynyle,
 25 X représente un atome d'hydrogène ou un ou plusieurs
 substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les
 groupes trifluorométhyle, (C₁-C₄)alkyle linéaire ou ramifié
 et (C₁-C₄)alcoxy,
 R₂ représente
 30 soit un atome d'hydrogène,
 soit un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes
 d'halogènes et les groupes (C₁-C₄)alcoxy, méthylènedioxy et
 amino de formule générale NR₄R₅ dans laquelle R₄ et R₅
 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome
 35 d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou forment, avec
 l'atome d'azote qui les porte, un cycle pyrrolidine,
 pipéridine, morpholine ou pipérazine,
 R₃ représente un ou plusieurs substituants choisis parmi les
 suivants :

- soit un groupe de formule générale $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ dans laquelle R_6 et R_7 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle linéaire ou ramifié ou cyclique, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkylamino $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyle,
- 5 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alcoxy $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyle, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkylaminocarbonyle, ou forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un cycle pyrrolidine éventuellement substitué par un ou deux groupes méthyle, un cycle pipéridine ou un cycle morpholine,
- 10 soit un groupe de formule générale $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyle,
- soit un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkylsulfonyle,
- soit un groupe carboxy ou $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alcoxycarbonyle,
- soit un groupe de formule générale CONR_6R_7 dans laquelle R_6 et R_7 sont tels que définis ci-dessus,
- soit un groupe acétyle ou benzoyle,
- 15 soit un groupe cyano,
- soit un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle linéaire ou ramifié,
- soit un groupe cyclo $(\text{C}_5\text{-C}_6)$ alkyle ou cyclo $(\text{C}_5\text{-C}_6)$ alcényle,
- soit un groupe phényle substitué ou non par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes
- 20 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alcoxy, le groupe méthylthio, le groupe trifluorométhyle, le groupe trifluorométhoxy, le groupe cyano, les groupes $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyles et le groupe phényle,
- soit un groupe thiényle, benzothiényle ou thianthrényle, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.
- 25
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de configuration $1\text{S}, 2\text{S}$ et en ce que R_3 représente un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyles, cyano, $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyles, phényles éventuellement
- 30 substitués, thiényle ou thianthrényle et R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène.
3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de configuration $1\text{R}, 2\text{R}$ et en ce que R_3 représente un
- 35 groupe aminosulfonyle de formule générale $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ ou aminocarbonyle de formule générale CONR_6R_7 et R_2 représente un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes amino de formule générale NR_4R_5 .

4. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon l'une des revendications 1 à 3.

5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une des revendications 1 à 3, associé à un excipient.