



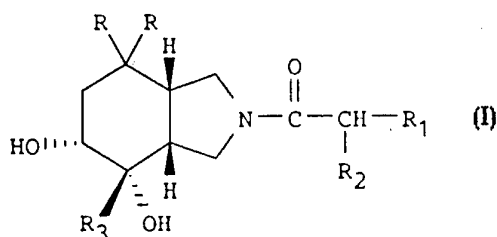
DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 209/44, 403/06, 403/10, A61K 31/40	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 94/22822 (43) Date de publication internationale: 13 octobre 1994 (13.10.94)
---	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00371 (22) Date de dépôt international: 1er avril 1994 (01.04.94) (30) Données relatives à la priorité: 93/03965 5 avril 1993 (05.04.93) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CRESPO, André [ES/FR]; 14, rue G.-Guynemer, F-94490 Ormesson (FR). FARDIN, Véronique [FR/FR]; 38, avenue du Midi, F-94100 Saint-Maur (FR). GUILLAUME, Jean-Marc [FR/FR]; 42, rue Saint-Maur, F-75011 Paris (FR). MALLERON, Jean-Luc [FR/FR]; 2, allée Renoir, F-91460 Marcoussis (FR). PEYRONEL, Jean-François [FR/FR]; 6, parc d'Ardenay, F-91120 Palaiseau (FR). (74) Mandataire: LOBJOIS, Françoise; Rhone-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).	(81) Etats désignés: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée Avec rapport de recherche internationale.
--	--

(54) Title: PERHYDROISOINDOLE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: DERIVES DE PERHYDROISOINDOLE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract

Perhydroisoindole derivatives of general formula (I), wherein radicals R are phenyl radicals optionally 2- or 3-substituted by a halogen atom or a methyl radical; R₁ is optionally substituted phenyl, cyclohexadienyl, naphthyl, indenyl or optionally substituted heterocyclyl; R₂ is H, halogen, OH, alkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, alkyloxy, alkylthio, acyloxy, carboxy, optionally substituted alkyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, amino or acylamino; and R₃ is optionally 2-substituted phenyl; optionally salts thereof where applicable; and preparation thereof. Said derivatives are particularly useful as neurokinin A antagonists.

(57) Abrégé

Dérivés de perhydroisoindole de formule générale (I) dans laquelle les radicaux R sont des radicaux phényle pouvant être substitués par un atome d'halogène ou un radical méthyle en position 2 ou 3, R₁ est phényle éventuellement substitué, cyclohexadiényle, naphthyle, indényle, ou hétérocyclyle pouvant être substitué, R₂ est H, halogène, OH, alcoyle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, acyloxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle éventuellement substitué, benzyloxycarbonyle, amino ou acylamino et R₃ est phényle pouvant être substitué en position 2, éventuellement leurs sels lorsqu'ils existent et leur préparation. Les dérivés selon l'invention sont particulièrement intéressants comme antagonistes de la neurokinine A.

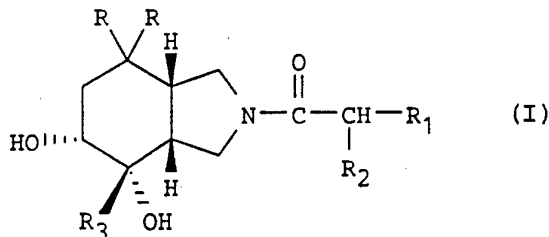
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

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

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

DERIVES DE PERHYDROISOINDOLE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne des dérivés du perhydroisoindole de formule générale :



5

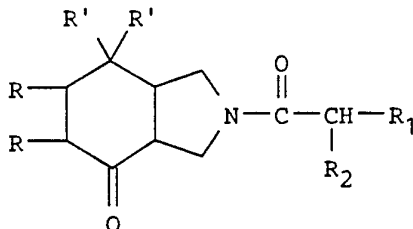
ainsi que leurs sels lorsqu'ils existent, qui antagonisent les effets de la neurokinine A et sont de ce fait particulièrement intéressants dans les domaines thérapeutiques où cette substance est connue pour intervenir.

10 La neurokinine A est impliquée dans de nombreuses pathologies telles que la transmission de la douleur, l'arthrite, l'asthme, les phénomènes inflammatoires, les psychoses, les désordres tensionnels, les désordres vésicaux, les cystites ..., c'est pourquoi les dérivés de l'isoindole de formule générale (I) présentent un intérêt considé-

15 rable.

Les effets de la neurokinine A sont médiés principalement par les récepteurs NK2.

Dans la demande de brevet européen EP 429 366 ont été décrits des antagonistes de la substance P de structure :

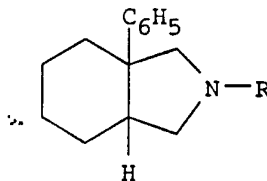


20

dans laquelle les symboles R sont hydrogène ou forment ensemble une liaison, les symboles R' sont des radicaux phényle éventuellement

substitués et les symboles R_1 et R_2 représentent diverses substitutions. Cependant ces dérivés de perhydroisoindolone ne manifestent pas d'activité antagoniste des récepteurs NK2.

Dans le brevet américain 4 042 707 avaient été décrits des produits
5 dérivés de l'isoindole de formule générale:



ayant une activité opiacée. Ces produits n'ont pas d'activité vis-à-vis de la neurokinine A.

Dans la formule générale (I) :

- 10 - les symboles R sont identiques et représentent des radicaux phényle éventuellement substitués par un atome d'halogène ou par un radical méthyle en position 2 ou 3,
- le symbole R_1 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, benzyloxy, alcoyle pouvant être éventuellement substitués (par des atomes
15 d'halogène ou des radicaux amino, alcoylamino ou dialcoylamino), alcoyloxy ou alcoylthio pouvant être éventuellement substitués [par des radicaux hydroxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino éventuellement substitués (par des radicaux phényle, hydroxy ou amino), ou
20 dialcoylamino dont les parties alcoyle forment avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle à 5 à 6 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, éventuellement substitué par un radical alcoyle, hydroxy, hydroxyalcoyle)], ou substitué par des radicaux amino, alcoylamino,
25 dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle tel que défini ci-dessus, ou représente un radical cyclohexadiényle, naphtyle, indényle ou hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé conte-

nant 5 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, et éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle, alcoyloxy, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle ou dialcoylaminoalcoyle,

5 - le symbole R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, alcoyle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, acyloxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, dialcoylaminoalcoyloxy-carbonyle, benzyloxy-carbonyle, amino ou acylamino, et

10 - le symbole R_3 représente un radical phényle éventuellement substitué en position -2 par un radical alcoyle ou alcoyloxy contenant 1 ou 2 atomes de carbone.

Il est entendu que les radicaux alcoyle ou acyle cités ci-dessus contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 4 atomes de carbone en chaîne
15 droite ou ramifiée.

Lorsque R porte un substituant halogène, ce dernier peut être choisi parmi le chlore ou le fluor.

Lorsque R_1 contient un atome d'halogène, ce dernier peut être choisi parmi le chlore, le brome, le fluor ou l'iode.

20 Lorsque R_1 représente un radical hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé, à titre d'exemple il peut être choisi parmi thiényl, furyl, pyridyl, dithiényl, indolyl, isoindolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, triazolyl, thiadiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, ou naphtyridinyl.

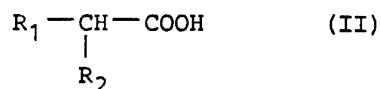
25 Lorsque R_1 représente phényle substitué par une chaîne portant un hétérocycle, ce dernier peut être choisi parmi pyrrolidinyl, morpholino, pipéridinyl, tétrahydropyridinyl, pipérazinyl, thiomorpholino.

Lorsque le symbole R_2 est autre que l'atome d'hydrogène, la chaîne
30 substituée sur l'isoindole présente un centre chiral, il est entendu

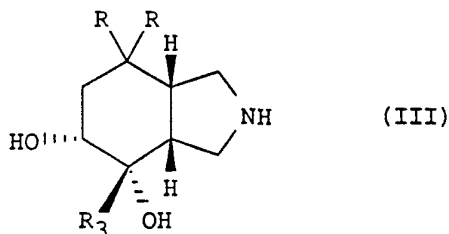
que les formes stéréoisomères (R) ou (S) et leurs mélanges font partie de la présente invention.

Par ailleurs, les formes racémiques (3aRS,4RS,5RS,7aRS) des dérivés de perhydroisoindole de formule générale (I) manifestent également
 5 une activité antagoniste de la neurokinine A. Leur application à la préparation d'un médicament destiné aux traitements des affections médiées par le récepteur à tachykinines NK2, entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Selon l'invention les dérivés du perhydroisoindole de formule générale (I) peuvent être obtenus par action de l'acide de formule générale :
 10



ou d'un dérivé réactif de cet acide, dans lequel R_1 et R_2 sont définis comme précédemment, sur un dérivé de l'isoindole de formule générale :
 15



dans laquelle les symboles R et R_3 sont définis comme précédemment.

Il est entendu que, les radicaux amino, alcoylamino ou carboxy contenus dans R_1 et/ou R_2 sont de préférence préalablement protégés. La
 20 protection s'effectue par tout groupement compatible, dont la mise en place et l'élimination n'affectent pas le reste de la molécule. Notamment, on opère selon les méthodes décrites par T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1981), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic
 25 Chemistry, Plenum Press (1973).

A titre d'exemple,

- les groupements amino ou alcoylamino peuvent être protégés par des radicaux méthoxycarbone, éthoxycarbone, t.butoxycarbone, allyloxycarbone, vinyloxycarbone, trichloréthoxycarbone, trichlor-acétyle, trifluoracétyle, chloracétyle, trityle, benzhydryle, ben-
5 zyle, allyle, formyle, acétyle, benzyloxycarbone ou ses dérivés substitués;

- les groupements acides peuvent être protégés par des radicaux méthyle, éthyle, t.butyle, benzyle, benzyle substitué ou benzhydryle.

10 De plus, lorsque R_2 représente un radical hydroxy, il est préférable de protéger préalablement ce radical. La protection s'effectue par exemple par un radical acétyle, trialkoysilyle, benzyle, sous forme d'un carbonate par un radical $-COORa$ dans lequel Ra est un radical alcoyle ou benzyle ou sous forme de cétone.

15 Lorsque l'on effectue la condensation d'un dérivé réactif de l'acide de formule générale (II), on opère avantageusement au moyen du chlorure d'acide, de l'anhydride, d'un anhydride mixte ou d'un ester réactif dans lequel le reste de l'ester est un radical succinimido, benzotriazolyl-1 éventuellement substitué, nitro-4 phényle, dinitro-
20 2,4 phényle, pentachlorophényle ou phtalimido.

La réaction s'effectue généralement à une température comprise entre -40 et +40°C, dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme par exemple), un hydrocarbure (toluène par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxanne
25 par exemple), un ester (acétate d'éthyle par exemple), un amide (diméthylacétamide, diméthylformamide par exemple), ou une cétone (acétone par exemple) ou dans un mélange de ces solvants, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique azotée comme par exemple la pyridine, la diméthylaminopyridine, la N-méthylmorpholine
30 ou une trialkoylamine (notamment diisopropyl éthyl amine, triéthylamine) ou tel qu'un époxyde (oxyde de propylène par exemple). Il est également possible d'opérer en présence d'un agent de condensation

tel qu'un carbodiimide, [par exemple dicyclohexylcarbodiimide ou (diméthylamino-3 propyl)-1 éthyl-3 carbodiimide], le N,N'-carbonyl-diimidazole ou l'éthoxy-2 éthoxycarbonyl-1 dihydro-1,2 quinoléine ou bien en milieu hydroorganique, en présence d'un agent alcalin de
5 condensation comme le bicarbonate de sodium.

Selon l'invention les dérivés de perhydroisoindole pour lesquels R₁ est un radical phényle substitué par un radical hydroxy, peuvent être également obtenus par transformation d'un dérivé de perhydroisoindole pour lequel R₁ est un radical phényle substitué par un radical ben-
10 zyloxy, par toute méthode connue qui n'affecte pas le reste de la molécule.

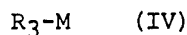
On opère par toute méthode connue pour l'élimination d'un radical benzyle, par exemple par hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur tel que l'hydroxyde de palladium à une température com-
15 prise entre 40 et 80°C, dans un solvant organique tel qu'un alcool par exemple. Eventuellement il est possible d'opérer sous pression (1 à 30 atmosphères).

Selon l'invention les dérivés de perhydroisoindole pour lesquels R₁ est un radical phényle substitué par amino peuvent également être
20 obtenus par transformation d'un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1 pour lequel R₁ est un radical phényle substitué par un radical nitro par toute méthode de réduction connue qui n'affecte pas le reste de la molécule.

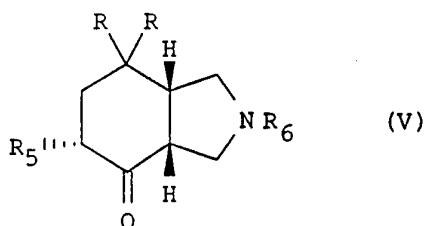
La réduction s'effectue notamment en présence de zinc en milieu
25 hydroalcoolique.

Les acides de formule générale (II) peuvent être préparés selon les méthodes décrites ci-après dans les exemples, selon les méthodes décrites dans la demande de brevet EP 429 366 ou par analogie avec ces méthodes.

30 Le dérivé de perhydroisoindole de formule générale (III) peut être obtenu par action d'un composé organométallique de formule générale :



dans laquelle R_3 est défini comme précédemment, et M représente le lithium, ou un radical MgX ou CeX_2 pour lequel X est un atome d'halogène, sur le dérivé correspondant de perhydroisoindolone de formule générale :



dans laquelle R est défini comme précédemment, R_5 est un radical hydroxy éventuellement protégé et R_6 est un radical protecteur, puis libération du radical protecteur de R_5 et élimination du radical protecteur R_6 .

Le radical protecteur R_6 peut être tout groupement protecteur d'amino qui soit compatible avec la réaction et dont la mise en place et l'élimination n'altère pas le reste de la molécule. A titre d'exemple peuvent être cités les groupements alcoyloxy-carbonyle, benzyloxy-carbonyle, benzyle éventuellement substitués, formyle, chloracétyle, trichloracétyle, trifluoracétyle, vinyloxy-carbonyle, phénoxy-carbonyle, chloro-1 éthoxy-carbonyle ou chlorocarbonyle.

La réaction s'effectue en milieu anhydre, dans les conditions habituelles de réaction des composés organométalliques sur une cétone, qui n'affectent pas le reste de la molécule. Notamment on opère dans un éther (par exemple le tétrahydrofurane ou l'éther éthylique) éventuellement en présence de chlorure de cérium anhydre à une température comprise entre -78 et 30°C . Il est entendu que selon la nature du radical protecteur du radical R_5 , ce dernier peut être éliminé simultanément à la réaction.

L'élimination subséquente du radical protecteur R_6 s'effectue selon les méthodes habituelles. Notamment selon les méthodes décrites par

T.W. Greene, par A. Wiley ou par Mc Omie dans les références citées précédemment.

Le dérivé de la perhydroisoindolone de formule générale (V) pour lequel R_5 est un radical hydroxy préalablement protégé peut être préparé par analogie avec la méthode décrite dans la demande de brevet européen EP 429 366, ou comme décrit ci-après dans les exemples.

Il est entendu que les dérivés de perhydroisoindole de formule générale (I), (III) et (V) peuvent présenter plusieurs formes stéréoisomères. Pour obtenir un produit de formule générale (I) de forme (3aR,7aR), la séparation des formes isomères est mise en oeuvre de préférence au niveau du dérivé de formule générale (III) ou au niveau d'un autre intermédiaire portant un radical oxo en position -4. La séparation s'effectue selon toute méthode connue et compatible avec la molécule.

A titre d'exemple, la séparation peut être effectuée par préparation d'un sel optiquement actif, par action de l'acide L(+) ou D(-) mandélique, de l'acide ditoluoyltartrique ou de l'acide dibenzoyltartrique, puis séparation des isomères par cristallisation. L'isomère recherché est libéré de son sel en milieu basique.

Les dérivés de l'isoindole de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Le cas échéant, les dérivés de formule générale (I) pour lesquels les symboles R_1 et/ou R_2 contiennent des substituants amino ou alcoyl-amino, et les dérivés de formule générale (III) peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides. Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

Les dérivés de l'isoindole de formule générale (I) peuvent aussi, le cas échéant, lorsque R₂ représente un radical carboxy, être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec une base azotée, selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par
5 action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est
10 séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine,
15 triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, N,N-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl-β-phénylthylamine, N,N'-dibenzyléthylènediamine, diphénylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).

20 Les dérivés de l'isoindole de formule générale (III) ainsi que leurs sels sont des produits nouveaux qui sont également doués d'activité antagoniste de effets de la neurokinine A.

La neurokinine A est connue pour être impliquée dans un certain nombre de domaines pathologiques telles que l'asthme, la transmission
25 de la douleur, les douleurs céphaliques, la migraine, les phénomènes inflammatoires, l'arthrite, les désordres mentaux neurodégénératifs, les désordres neurologiques, les désordres tensionnels, les désordres vésicaux, les cystites, les manifestations spasmodiques douloureuses et hypersécrétoires des voies digestives. [C.A. Maggi et coll., *Drugs of the Future*; 18(2), 155-158 (1993) ; C.A. Maggi et coll., *J. Auton. Pharmacol.*, 13, 23-93 (1993)].

Les dérivés de l'isoindole selon la présente invention ainsi que leurs formes racémiques (3aRS,4RS,5RS,7aRS) et les dérivés de

L'isoindole de formule générale (III), peuvent trouver une application dans les domaines où intervient la neurokinine A.

En effet, les produits selon l'invention manifestent une affinité pour les récepteurs à neurokinine A à des concentrations comprises
5 entre 10 et 1000 nM (CI₅₀) mises en évidence dans la technique suivante :

Evaluation de l'affinité pour le récepteur NK₂ humain :

L'affinité des produits pour le récepteur NK₂ humain a été évaluée sur un homogénat lavé de cellules d'insecte (*Spodoptera Frugiperda*,
10 SF₂₁) exprimant le récepteur NK₂ cloné à partir du jéjunum humain. L'expression de ce récepteur dans la lignée SF₂₁ est obtenue par infection des cellules à l'aide d'un baculovirus recombinant (BVE-hNK₂) possédant le gène du récepteur NK₂ étudié. L'affinité des produits a été mesurée en étudiant l'inhibition éventuelle de la
15 fixation spécifique de la neurokinine A marquée à l'iode 125 (¹²⁵I-iodo-histidyl NKA) sur ces homogenats de cellule par différentes concentrations de produit. La fixation de la NKA iodée, en l'absence ou en présence de produit à évaluer, est mesurée par comptage de la radioactivité sur un compteur gamma après une incubation de
20 60 minutes à 25°C en présence de 0,1 nM de ligand radioactif et une filtration rapide sous pression réduite du milieu d'incubation. La fixation non spécifique est définie en présence de 5 µM de NKA non radioactive. La concentration de produit qui inhibe de 50% la fixation spécifique du ligand (CI₅₀) est déterminée par régression
25 non linéaire en utilisant le programme de calcul de G.A. McPherson, Analysis of radioligand binding experiments, A collection of computer programs for the IBM PC. J. Pharmacol., Neth., 14, 213-228 (1985).

L'activité antagoniste, in vitro, des produits est déterminée vis à vis des contractions de l'artère pulmonaire de lapin induites par la
30 [Lys⁵MeLeu⁹Nle¹⁰]NKA(4-10) selon la technique décrite par D. Regoli et coll., Trends Pharmacol. Sci, 9, 290-295 (1988) et P. D'Orléans-Juste et coll., Eur. J. Pharmacol., 125, 37-44 (1985). L'artère pulmonaire de lapin (mâle, albinos, néo-zélandais) est prélevée ;

l'endothélium est détruit par introduction d'une baguette de verre enrobée de papier filtre dans le lumen de l'artère puis l'artère est découpée en hélice et mise à incuber dans une cuve à organes isolés contenant une solution de Krebs oxygénée (O₂ 95 % ; CO₂ 5 %) à 37°C sous une tension de 1 g. Après avoir déterminé l'activité agoniste de la [Lys⁵MeLeu⁹Nle¹⁰]NKA(4-10) (effet contractile), le produit à étudier est incubé pendant 2 heures dans la cuve à organes isolés avant une nouvelle addition de [Lys⁵MeLeu⁹Nle¹⁰]NKA(4-10). Le pourcentage d'inhibition obtenu est calculé. L'activité antagoniste d'un produit est exprimée en termes de CI₅₀.

Dans la technique ci-dessus, les produits étudiés manifestent un antagonisme des contractions de l'artère pulmonaire de lapin à la concentration suivante :

Produit étudié	CI ₅₀ (nM)
Exemple 1	215

Enfin, les dérivés de l'isoindole selon la présente invention ne présentent pas de toxicité, ils se sont montrés atoxiques chez la souris par voie sous cutanée à la dose de 40 mg/kg par voie sous-cutanée.

Les dérivés de l'isoindole selon l'invention, répondant à la formule générale (I) ou (III), sont également très intéressants par la synergie qu'ils procurent lorsqu'ils sont associés à des produits doués d'une activité antagoniste des récepteurs NK1.

Des antagonistes des récepteurs NK1 (antagonistes des effets de la substance P) sont connus et décrits notamment dans les demandes de brevet EP 429 366, EP 514 273, EP 514 275, WO 90/05525, WO 90/05729, WO 91/18899, WO 91/09844, WO 92/01688, WO 92/06079, WO 92/15585,

WO 92/12151, WO 92/20661, WO 92/20676, WO 92/21677, WO 93/00330,
WO 93/00331, WO 93/01159, WO 93/01169, WO 93/01165, WO 93/01170,
WO 93/06099, WO 93/09116, WO 93/10073, WO 93/18023, WO 93/19064,
WO 93/21155, WO 93/21181, WO 93/23380, EP 499 313, EP 394 989,
5 EP 443 132, EP 482 539, EP 512 902, EP 517 589, EP 520 555,
EP 522 808, EP 528 495, EP 532 456, EP 533 280, EP 536 817,
EP 545 478, EP 559 538, XII^e Int. Symp. on Med. Chem., Bâle, 13-17
septembre 1992 ou 3rd Meeting of the European Neuropeptide Club
(Cambridge 5-7 avril 1993). De tels produits peuvent être associés
10 aux produits selon l'invention et permettent ainsi d'obtenir une
potentialisation de effets antagonistes des récepteurs NK1 et NK2.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

Exemple 1

RPR106145

15 A une solution de 0,5 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) et de 0,23 g d'acide indolyl-3 acétique dans 50 cm³ de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute 5 mg d'hydrate d'hydroxy-1-benzotriazole, 0,28 g de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 0,24 cm³ de diisopropyléthylamine.
20 On agite 2 heures à 0°C et 1 heure à température ambiante, ajoute 25 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Les cristaux jaunes obtenus sont chromatographiés sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 1,5 cm, hauteur 30
25 cm), en éluant sous une pression d'azote de 50 kPa, avec de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 4 à 8 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 5 cm³ d'oxyde d'isopropyle. On obtient 0,58 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4
30 [(indolyl-3) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) fondant à 218-220°C.

Le diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) peut être obtenu de la manière suivante :

A 2,3 g de ditoluoyl-1,4-D-tartrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) en solution dans 46 cm³ de méthanol, on ajoute 100 cm³ d'eau et 6 cm³ de soude aqueuse 1N ; le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à
5 disparition du produit de départ. Les cristaux formés sont filtrés, essorés puis cristallisés dans 20 cm³ d'oxyde d'isopropyle. On obtient 1,4 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) fondant à 183-185°C.

Le ditoluoyl-1,4-D-tartrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) peut être préparé de la manière
10 suivante:

A une solution de 7,5 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) dans 75 cm³ de méthanol, on ajoute, sous agitation, 7,3 g d'acide (+) ditoluoyl-1,4-D-tartrique.
15 Après dissolution totale, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa); la meringue obtenue est recristallisée une première fois dans 100 cm³ d'acétonitrile puis une seconde fois dans 400 cm³ d'acétonitrile. Les cristaux obtenus sont recristallisés à pouvoir rotatoire constant dans un mélange d'éthanol et
20 d'eau (60/40 en volumes). On obtient 2,3 g de ditoluoyl-1,4-D-tartrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) fondant à 240°C.

Le diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

25 Un mélange de 2 g de benzyl-2 diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5(3aRS,4RS,5RS,7aRS) et de 50 cm³ d'éthanol est chauffé à 65°C sous agitation; on ajoute 0,65 g d'hydroxyde de palladium sur charbon à 20% puis le mélange réactionnel est hydrogéné, sous agitation, à une température de 65°C et sous pression atmosphérique.
30 Après 1 heure de réaction, le volume théorique d'hydrogène a été absorbé; le mélange réactionnel est filtré, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 10 cm³ d'oxyde d'isopropyle. On obtient 1,45 g de diphényl-7,7

(méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 230°C.

Le benzyl-2 diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

- 5 A une suspension de 84,4 g de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium dans 1000 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte, à température ambiante, sous agitation, une solution de 22 g d'acétoxy-5 benzyl-2 diphényl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) dans 220 cm³ de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures, traité par 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, repris par 200 cm³ d'oxyde d'éthyle et 200 g de glace. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 250 cm³ d'éther de pétrole puis recristallisé dans 200 cm³ de méthanol; les cristaux sont lavés par 200 cm³ d'oxyde d'isopropyle. On obtient 16,4 g de benzyl-2 diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 236°C.

- 20 L'acétoxy-5 benzyl-2 diphényl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) peut être préparée de la manière suivante :

- 25 A une solution de 86 g d'acétoxy-6 diphényl-4,4 cyclohexènone-2 et de 96 cm³ de N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine dans 1000 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 15 gouttes d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante 15 heures puis on ajoute 2 g de carbonate de sodium et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 7 cm, hauteur 70 cm), en éluant sous une pression d'azote de 50 kPa, par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (20/80 en volumes) et en recueillant des fractions de 200 cm³. Les fractions 6 à 10 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 70 g d'acétoxy-5 benzyl-2 diphényl-7,7

perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) sous forme de miel (point de fusion inférieur à 40°C).

La N-butoxyméthyl N-triméthylsilylméthyl benzylamine peut être préparée selon la méthode de Y. TERAO et coll., Chem. Pharm. Bull., 33, 5 2762 (1985).

L'acétoxy-6 diphenyl-4,4 cyclohexènone-2 peut être préparée selon la méthode décrite par W. OPPOLZER et coll., Helv. Chim. Acta, 59, 2012 (1976).

Exemple 2

RPR102862

- 10 A une solution de 0,1 g de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) et de 0,05 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propanoïque-(S) dans 5 cm³ de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute 5 mg d'hydrate d'hydroxy-1-benzotriazole, 0,06 g de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 0,04 cm³ de diisopropyléthylamine. On agite 4 heures à température ambiante, ajoute 15 30 cm³ d'eau, 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu 20 jaune obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 1,5 cm, hauteur 30 cm), en éluant sous une pression d'azote de 50 kPa, par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 10 cm³. Les fractions 8 à 13 sont réunies puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 0,08 g de 25 diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(S)]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) fondant à 172°C.

L'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S) peut être préparé, par analogie avec les méthodes décrites par D.A. Evans et coll., Tetrahedron, 44, 5525, (1988), selon le mode opératoire suivant: 30

A une solution refroidie à +5°C de 4,1 g de méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-2-(S)-propionyl]-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) dans 60 cm³ de tétrahydrofurane et 30 cm³ d'eau, on ajoute 1,52 g d'hydroxyde de lithium. Le mélange réactionnel est agité 3 heures à cette
5 température, puis, après retour à température ambiante, on rajoute de l'acétate d'éthyle, on décante, la phase aqueuse est acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, extraite par de l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide
10 obtenu est recristallisé dans l'hexane, essoré et séché. On obtient 0,4 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(S) sous la forme de cristaux blancs fondant à 102°C. $[\alpha]_D^{20} = +84,6^\circ$ (c=1; CHCl₃).

La méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-2-(S)-propionyl]-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) peut être obtenue de la manière suivante :

15 A une solution refroidie à -50°C de 10 g de méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) dans 150 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 19,1 g d'hexaméthyl-1,1,1,3,3,3 disilazate de sodium, on agite 45 minutes à cette température, puis on ajoute 7,72 cm³ d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est en-
20 suite agité 15 heures à température ambiante, puis dilué par de l'acétate d'éthyle, lavé par 50 cm³ d'eau, puis par 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est cristallisé dans l'oxyde d'isopropyle, essoré et sé-
25 ché. On obtient 4,2 g de méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-2-(S)-propionyl]-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) sous la forme d'un solide blanc.

La méthyl-4 phényl-5 (méthoxy-2 phénylacétyl)-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) peut être obtenue de la manière suivante :

A une suspension de 1,89 d'hydrure de sodium (dispersion à 80% dans
30 la vaseline) dans 200 cm³ de tétrahydrofurane sec on ajoute à température ambiante 9,38 g d'acide méthoxy-2 phénylacétique. On refroidit cette suspension à -30°C, on ajoute 7,77 cm³ de chlorure de pivaloyle, puis on ajoute enfin une solution refroidie à -78°C obtenue en

additionnant une solution de 35,27 cm³ de butyllithium 1,6 M dans l'hexane à une solution refroidie à -78°C de 10 g de méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4S,5S) dans 200 cm³ de tétrahydrofurane sec. Le mélange réactionnel est agité 45 minutes à -30°C, puis après retour à 5 température ambiante, on ajoute 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis 500 cm³ d'acétate d'éthyle; après décantation la phase organique est lavée deux fois par 100 cm³ d'eau, puis deux fois par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium; séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous 10 pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 4,8 cm, hauteur 36 cm), en éluant sous une pression de 0,6 bar d'azote par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (85/15 puis 80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 14 15 à 31 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 13,6 g de méthyl-4 phényl-5 (méthoxy-2 phénylacétyl)-3 oxazolidinone-2-(4S,5S) sous la forme d'une huile jaune.

Exemple 3

RPR107539

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1, à partir de 0,2 g 20 de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) et de 0,11 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(R), on obtient 0,12 g de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-2 phényl)-2 propionyl-(R)]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) fondant à 178-180°C.

25 L'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(R) peut être préparé, par analogie avec les méthodes décrites par D.A Evans et coll., Tetrahedron, 44, 5525, (1988), selon le mode opératoire suivant:

A une solution refroidie à +5°C de 10,88 g de méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-2-(R)-propionyl]-3 oxazolidinone-2-(4R,5R) dans 30 300 cm³ de tétrahydrofurane et 100 cm³ d'eau, on ajoute 2,71 g d'hydroxyde de lithium et 13 cm³ de solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène. Le mélange réactionnel est agité 3 heures à cette température, puis, après retour à la température ambiante, on ajoute une

solution aqueuse de sulfite de sodium, puis du dichlorométhane et on décante. La phase aqueuse est acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 4N, extraite par du dichlorométhane, puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est recristallisé dans l'hexane, essoré et séché. On obtient 5,24 g d'acide (méthoxy-2 phényl)-2 propionique-(R) sous la forme de cristaux blancs fondant à 102°C ; $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$ (c=1 ; méthanol).

La méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-2-(R)-propionyl]-3 oxazolidinone-2-(4R,5R) peut être préparée de la manière suivante :

A une solution refroidie à -50°C de 22,82 g de méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-acétyl]-3 oxazolidinone-2-(4R,5R) dans 190 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 19,31 g d'hexaméthyl-1,1,1,3,3,3 disilazanate de sodium, on agite 45 minutes à cette température, puis on ajoute 8,82 cm³ d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est ensuite agité 15 heures à température ambiante, puis on ajoute 18,65 cm³ d'acide acétique, on dilue par 200 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 200 cm³ d'eau, puis par 250 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium et concentre à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est cristallisé dans l'oxyde d'isopropyle, essoré et séché. On obtient 10,95 g de méthyl-4 phényl-5 [(méthoxy-2 phényl)-2-(R)-propionyl]-3 oxazolidinone-2-(4R,5R) sous la forme d'un solide blanc fondant à 110°C.

La méthyl-4 phényl-5 (méthoxy-2 phénylacétyl)-3 oxazolidinone-2-(4R,5R) peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 27,4 g de méthyl-4 phényl-5 oxazolidinone-2-(4R,5R) dans 200 cm³ de tétrahydrofurane sec on ajoute à -78°C, 100 cm³ d'une solution de butyllithium 1,6 M dans l'hexane, puis on ajoute une solution de 33,12 g de chlorure d'acide méthoxy-2 phénylacétique dans 30 cm³ de tétrahydrofurane. On agite 30 minutes à cette température puis on laisse revenir à température ambiante. On verse ensuite 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis

200 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée trois fois par 300 cm³ d'eau, puis par 300 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 100 cm³ de diéthyle oxyde. On obtient 35,5 g de méthyl-4 phényl-5 (méthoxy-2 phénylacétyl)-3 oxazolidinone-2-(4R,5R) sous la forme de cristaux blancs fondant à 126°C.

Exemple 4

RPR107587

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1, à partir de 2 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) et de 1,3 g d'acide (benzyloxy-2) phényl acétique, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 2 cm, hauteur 28 cm), et en éluant sous une pression de 0,5 bar par un mélange de dichlorométhane et de méthanol (97,5/2,5 en volumes), on obtient 1,1 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(benzyloxy-2 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) fondant à 176°C.

Exemple 5

RPR107588

Un mélange de 1,5 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(benzyloxy-2 phényl)acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) et de 50 cm³ d'éthanol est chauffé à 60°C sous agitation; on ajoute 0,5 g d'hydroxyde de palladium sur charbon à 20% puis le mélange réactionnel est hydrogéné, sous agitation, à une température de 60°C et sous pression atmosphérique. Après 45 minutes de réaction, le volume théorique d'hydrogène a été absorbé; le mélange réactionnel est filtré, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). La meringue obtenue est purifiée par cristallisation dans 10 cm³ d'oxyde d'isopropyle pour donner 1,09 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(hydroxy-2 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) fondant à 188°C.

Exemple 6

RPR108208

En opérant comme à l'exemple 1, à partir de 0,62 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) et de 0,30 g d'acide (diméthylamino-2) phényl acétique, on obtient 0,35 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(diméthylamino-2 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) fondant à 175-177°C.

Exemple 7

RPR110717

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 1,25 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) et de 0,95 g d'acide [(diméthylamino-2 éthyl)-1 indolyl-3] acétique, on obtient 1,4 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(diméthylamino-2 éthyl)-1 indolyl-3] acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) fondant à 210-212°C.

L'acide [(diméthylamino-2 éthyl)-1 indolyl-3] acétique peut être préparé selon la méthode de ANDREANI et coll., Acta Pharm. Nord. 1991, 3(3), 125.

Exemple 8

RPR111271

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 0,5 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) et de 0,26 g d'acide (hydroxy-5 indolyl)-3 acétique, on obtient 0,20 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(hydroxy-5 indolyl-3) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) fondant à 230-235°C.

Les exemples suivants illustrent la préparation des formes racémiques des dérivés de l'isoindole de formule générale (I). En opérant par analogie avec ces exemples, les dérivés de perhydroisoindole de forme (3aR,4R,5R,7aR) correspondants peuvent être préparés.

Exemple A

RPR106891

A une solution de 0,42 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) dans 10 cm³ de dichloromé-

thane, on ajoute 0,21 cm³ de diisopropyléthylamine puis 0,23 g du chlorure de l'acide naphtyl-2 acétique dans 5,5 cm³ de dichlorométhane. On agite à température ambiante pendant 1 heure, ajoute 25 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 50 cm³ d'acétate d'éthyle, 3 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 1N et 40 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé une première fois dans 5 cm³ de propanol-2 puis une seconde fois dans 5 cm³ d'oxyde d'isopropyle. On obtient 0,3 g de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(naphtyl-2) acétyl]-2 perhydroisindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 188-190°C.

Le chlorure de l'acide naphtyl-2 acétique est obtenu à partir d'un mélange de 0,38 g d'acide naphtyl-2 acétique et de 4 cm³ de chlorure de thionyle, porté à reflux 20 minutes. Après concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 0,41 g d'une huile utilisée à l'état brut dans les synthèses ultérieures.

Exemple B

RPR106967

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple A, à partir de 0,62 g de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) et de 0,35 g du chlorure de l'acide naphtyl-1 acétique, on obtient 0,4 g de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(naphtyl-1) acétyl]-2 perhydroisindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 188-190°C.

Exemple C

RPR106966

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1, à partir de 0,83 g de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) et de 0,43 g d'acide (fluoro-5 indolyl)-3 acétique, on obtient 0,8 g de diphenyl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(fluoro-5 indolyl-3) acétyl]-2 perhydroisindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 248°C.

Exemple D

RPR107091

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1, à partir de 0,62 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS, 4RS,5RS,7aRS) et de 0,34 g d'acide (méthoxy-5 indolyl)-3 acétique, on obtient 0,78 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(méthoxy-5 indolyl-3) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS, 4RS,5RS,7aRS) fondant à 204-206°C.

Exemple E

RP 100949

A une solution de 4,5 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) dans 100 cm³ de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute 4,2 cm³ de triéthylamine puis 2,4 g du chlorure de l'acide (méthoxy-2 phényl)acétique dans 50 cm³ de dichlorométhane. On agite à température ambiante pendant 90 minutes; le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 10 cm³ d'eau, séché sur sulfate de magnésium et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide cristallisé est repris par 100 cm³ d'oxyde de diisopropyle puis filtré, lavé par 50 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium puis 50 cm³ d'oxyde de diisopropyle. On obtient 4,35 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 (méthoxy-2 phényl) acétyl-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) sous forme d'un solide beige clair fondant à 278°C.

Le chlorure de l'acide (méthoxy-2 phényl)acétique est obtenu à partir d'un mélange de 2,2 g d'acide (méthoxy-2 phényl)acétique et de 20 cm³ de chlorure de thionyle, porté à reflux 30 minutes. Après concentration à sec sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 2,4 g d'une huile jaune utilisée à l'état brut dans les synthèses ultérieures.

Le chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5 (3aRS,4RS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 5,15 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) dans

25 cm³ de dioxanne, on ajoute à température ambiante une solution de 25 cm³ de dioxanne chlorhydrique 6N. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à cette température, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est lavé par 20 cm³ l'acétonitrile, essoré et séché. On obtient 4,5 g de chlorhydrate de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) sous forme de cristaux blancs fondant à une température supérieure à 300°C.

Le diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 26,4 g d'acétoxy-5 diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) et de 43,3 g de chlorure de cérium anhydre dans 265 cm³ de tétrahydrofurane sec, on ajoute goutte à goutte à température ambiante sous agitation une suspension de 30,9 g de bromure de méthoxy-2 phénylmagnésium dans 170 cm³ de tétrahydrofurane sec. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures, traité par 400 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, repris par 1000 cm³ d'acétate d'éthyle puis filtré sur célite. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice Merck (granulométrie 0,04-0,06 mm, diamètre 7 cm, hauteur 55 cm), en éluant sous une pression d'azote de 50 kPa, par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (70/10 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 10 à 19 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient 18 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) sous forme de cristaux blancs fondant à 229°C.

L'acétoxy-5 diphényl-7,7 tert-butoxycarbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 19 g de chlorhydrate d'acétoxy-5 diphényl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) dans 200 cm³ de dichlorométhane

sec, on ajoute à une température voisine de 5°C, sous agitation, 46,9 cm³ de triéthylamine, 11,8 g de di-tert-butyl dicarbonate, puis 0,3 g de diméthylamino-4 pyridine. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures puis lavé par une solution
5 aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé dans 120 cm³ d'oxyde de diisopropyle. On obtient 21 g d'acétoxy-5 diphényl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) sous forme de cristaux
10 blancs fondant à 213°C.

Le chlorhydrate d'acétoxy-5 diphényl-7,7 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 51,2 g d'acétoxy-5 diphényl-7,7 vinyloxy-carbonyl-2 perhydroisoindolinone-4-(3aRS,5RS,7aRS) dans 118 cm³ de dioxanne, on
15 ajoute à température ambiante, une solution de 394 cm³ de dioxanne chlorhydrique 5,2 N. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à cette température, puis concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est recristallisé dans 200 cm³ d'éthanol bouillant. On obtient 13,4 g de chlorhydrate d'acétoxy-5 diphényl-7,7 perhydroisoindolone-
20 4-(3aRS,5RS,7aRS) sous forme de cristaux blancs fondant à une température supérieure à 300°C.

L'acétoxy-5 diphényl-7,7 vinyloxy-carbonyl-2 perhydroisoindolinone-4-(3aRS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 58 g d'acétoxy-5 benzyl-2 diphényl-7,7 perhydroisoindolinone-4-(3aRS,5RS,7aRS) dans 580 cm³ de dichlorométhane sec, on
25 ajoute à température ambiante sous agitation 13,6 cm³ de chloroformiate de vinyle. Le mélange réactionnel est porté à reflux du solvant pendant une heure, refroidi à température ambiante et concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est cristallisé
30 dans 400 cm³ d'un mélange d'oxyde de diisopropyle et d'éther de pétrole (50/50 en volumes). On obtient 51,4 g d'acétoxy-5 diphényl-7,7 vinyloxy-carbonyl-2 perhydroisoindolone-4-(3aRS,5RS,7aRS) sous forme de cristaux jaunes fondant à 205-210°C.

Exemple F

RPR 106965

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1, à partir de 0,62 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) et de 0,31 g d'acide (N-méthyl indolyl)-3
5 acétique, on obtient 0,55 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(N-méthyl indolyl-3) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 240°C.

Exemple G

RPR107108

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1, à partir de
10 0,62 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) et de 0,30 g d'acide (diméthylamino-2) phényl acétique, on obtient 0,47 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(diméthylamino-2 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 250°C.

Exemple H

RPR108329

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 0,62 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) et de 0,40 g d'acide (pyrrolidinyl-1)-2 phényl acétique, on obtient 0,70 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4
20 [(pyrrolidinyl-1)-2 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 236°C.

Exemple I

RPR110166

A une solution de 1 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(nitro-4 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) dans
25 3,3 cm³ de méthanol, maintenue à une température de 50°C, on ajoute 33 cm³ d'eau, 4,6 g de chlorure d'ammonium et 2,2 g de zinc en poudre. Le mélange réactionnel est porté au reflux 30 minutes, refroidi à température ambiante puis lavé par 2 fois 50 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est décantée, séchée sur du
30 sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 70 cm³ d'acide

chlorhydrique 1N. La phase organique est extraite par 2 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est alcalinisée par de la soude 1N puis la phase organique est extraite par 3 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Elle est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et
5 concentrée à sec sous pression réduite (2,7 kPa). La meringue obtenue est cristallisée dans 20 cm³ d'oxyde d'isopropyle. On obtient 0,71 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(amino-4 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) fondant à 188°C.

Le diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(nitro-4 phényl) acétyl]-2
10 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS) peut être préparé de la manière suivante:

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 2 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS, 4RS,5RS,7aRS) et de 0,92 g d'acide nitro-4 phényl acétique, on
15 obtient 1,25 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(nitro-4 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS,4RS,5RS,7aRS).

Exemple J

RPR110169

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 1 à partir de 1 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS, 4RS,5RS,7aRS) et de 0,52 g d'acide (diméthylamino-4) phényl acétique,
20 on obtient 1,03 g de diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(diméthylamino-4 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aRS, 4RS,5RS,7aRS) fondant à 189°C.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceu-
25 tiques constituées par un produit de formule générale (I) ou un sel lorsqu'ils existent, éventuellement en association avec tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie parentérale, orale, sublinguale, rectale, topique,
30 oculaire, intranasale ou en aérosols à visée pulmonaire.

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

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

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention (éventuellement associé à un autre produit pharmaceutiquement compatible) est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

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

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, ou des lotions.

Les compositions pour administration oculaires peuvent être des instillations.

- 5 Les compositions pour administration intranasale peuvent être des solutions ou des poudres pharmaceutiquement acceptables destinées à des gouttes ou à des pulvérisations.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des
10 solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 μm , par exemple le
15 dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les produits selon l'invention peuvent être particulièrement utiles dans les traitements des manifestations spasmodiques, douloureuses et inflammatoires des voies respiratoires
20 (asthme, bronchites asthmatiformes, hypersécrétion bronchique, bronchite aiguë et chronique, rhinites, toux, trachéites), des voies digestives (gastrites, gastralgies, diarrhées, colites ulcéreuses, syndrome du colon irritable, maladie de Crohn) et des voies urinaires (hyperréflexies urinaires, cystites). Ils sont également utiles dans
25 le traitement des douleurs d'origine traumatique, post-chirurgicale, menstruelle, céphaliques, dans les algies vasculaires de la face (cluster headache) et dans les traitements des migraines. Les nouveaux dérivés de l'isoindole sont également utiles dans le traitement de l'inflammation en rhumatologie, dans le traitement de l'arthrite
30 rhumatoïde et dans les troubles dus au dérèglement du système immunitaire, dans les traitements des inflammations en dermatologie tels que le psoriasis, l'herpès, les urticaires, les eczémas, les photodermatoses, les brûlures et dans les troubles inflammatoires

dentaires ou oculaires et dans le domaine des sécrétions lachrymales. Les produits selon l'invention peuvent également trouver une application dans les traitements de maladies neurologiques, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, dans les traitements des maladies inflammatoires et/ou autoimmunes et/ou démyélinisantes du système nerveux central et/ou périphérique (sclérose en plaque, syndrome de Guillain-Barré, encéphalopathies d'origine virale ...), dans les syndromes neurologiques en relation avec une extravasation plasmatique (oedème de la moelle épinière, oedème cérébral...), en relation avec une atteinte de la barrière hématoencéphalique ou dans tout syndrome neurologique spastique (traitements myorelaxants). Les produits selon l'invention peuvent également être utiles dans les traitements de l'anxiété, des psychoses, de la schizophrénie, ou encore dans les traitements des troubles cardiovasculaires tels de l'hypotension. Une autre application peut être également le traitement des troubles gynécologiques, le traitement des troubles liés à une mauvaise régulation de la croissance (nanisme, hypotrophies secondaires à des maladies chroniques de l'enfant, ostéoporose, développement de greffes).

20 Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Pour un adulte, elles sont généralement comprises entre 0,25 et 1500 mg par jour en prises échelonnées.

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

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre une composition selon l'invention.

Exemple

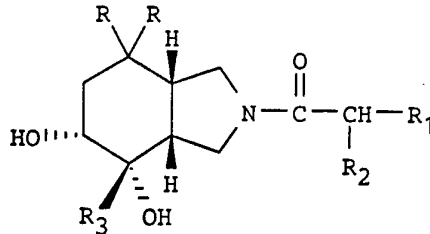
On prépare, selon la technique habituelle, des comprimés de produit actif ayant la composition suivante :

- diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(indolyl-3) acétyl]-2 perhydroisindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR) 25 mg

- amidon 83 mg
- silice 30 mg
- stéarate de magnésium 3 mg

REVENDICATIONS

1 - Un dérivé de perhydroisoindole caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



5 dans laquelle

- les symboles R sont identiques et représentent des radicaux phényle éventuellement substitués par un atome d'halogène ou par un radical méthyle en position 2 ou 3,

- le symbole R₁ représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, benzyloxy, alcoyle pouvant être éventuellement substitués (par des atomes d'halogène ou des radicaux amino, alcoylamino ou dialcoylamino) alcoyloxy ou alcoylthio pouvant être éventuellement substitués (par des radicaux hydroxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino éventuellement substitués (par des radicaux phényle, hydroxy ou amino), ou dialcoylamino dont les parties alcoyle forment avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle à 5 à 6 chaînons pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote, éventuellement substitué par un radical alcoyle, hydroxy, hydroxyalcoyle)), ou substitué par des radicaux amino, alcoylamino, dialcoylamino dont les parties alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel elles sont rattachées, un hétérocycle tel que défini ci-dessus, ou représente un radical cyclohexadiényle, naphtyle, indényle ou hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé contenant 5 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, et éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle, alcoyloxy, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle ou dialcoylaminoalcoyle,

- le symbole R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, alcoyle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoyl-aminoalcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, acyloxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, dialcoylaminoalcoyloxy-carbonyle, benzyloxy-carbonyle, amino
5 ou acylamino, et

- le symbole R_3 représente un radical phényle éventuellement substitué en position -2 par un radical alcoyle ou alcoyloxy contenant 1 ou 2 atomes de carbone,

les radicaux alcoyle et acyle cités ci-dessus étant (sauf mention
10 spéciale) droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que ses sels lorsqu'ils existent.

2 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce que le symbole R_1 est un radical hétérocyclyle mono ou polycyclique, saturé ou insaturé choisi parmi thiényl, furyl, pyridyle, dithiinyll, indolyle, isoindolyle, benzothiényl, thiazolyle, 15 isothiazolyle, oxazolyle, imidazolyle, pyrrolyl, triazolyle, thiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, ou naphtyridinyle.

3 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4
20 [((diméthylamino-2 éthyl)-1 indolyl-3) acétyl]-2 perhydroisoindole-diol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR).

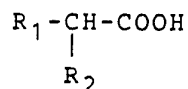
4 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4
25 [(hydroxy-2 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindole-diol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR).

5 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4
[(benzyloxy-2 phényl) acétyl]-2 perhydroisoindole-diol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR).

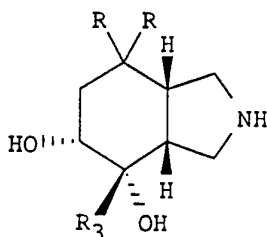
6 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(indolyl-3) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR).

7 - Un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit du diphényl-7,7 (méthoxy-2 phényl)-4 [(hydroxy-5 indolyl-3) acétyl]-2 perhydroisoindolediol-4,5-(3aR,4R,5R,7aR).

8 - Procédé de préparation d'un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un acide ou un dérivé réactif de l'acide de formule générale :



dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme dans la revendication 1, sur un dérivé de l'isoindole de formule générale :



15 dans laquelle les symboles R et R_3 sont définis comme dans la revendication 1, puis transforme éventuellement le produit obtenu en un sel, lorsqu'ils existent.

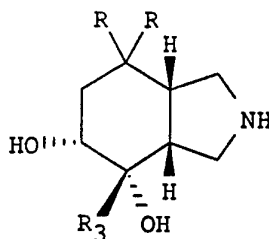
9 - Procédé de préparation d'un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1 pour lequel R_1 est un radical phényle substitué par hydroxy, caractérisé en ce que l'on transforme un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1 pour lequel R_1 est un radical phényle substitué par un radical benzyloxy par toute méthode connue qui n'affecte pas le reste de la molécule.

10 - Procédé de préparation d'un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1 pour lequel R_1 est un radical phényle substitué

par amino, caractérisé en ce que l'on transforme un dérivé de perhydroisoindole selon la revendication 1 pour lequel R_1 est un radical phényle substitué par un radical nitro par toute méthode de réduction connue qui n'affecte pas le reste de la molécule.

5 11 - Application des dérivés racémiques (3aRS,4RS,5RS,7aRS) des dérivés de perhydroisoindole selon la revendication 1 à la préparation d'un médicament destiné aux traitements des affections médiées par le récepteur à tachykinines NK2.

12 - Un dérivé de perhydroisoindole caractérisé en ce qu'il répond à
10 la formule générale :



dans laquelle R et R_3 sont définis comme dans la revendication 1, ainsi que ses sels.

13 - Associations synergisantes constituées d'un dérivé de
15 perhydroisoindole selon l'une des revendications 1 ou 7 et d'un produit connu pour son activité antagoniste des récepteurs NK1.

14 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient
au moins un produit selon la revendication 1, à l'état pur ou sous
forme d'une association avec un ou plusieurs adjuvants ou diluants
20 compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Patent Application No
PCT/FR 94/00371

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 5 C07D209/44 C07D403/06 C07D403/10 A61K31/40		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,92 20653 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 26 November 1992 see the whole document & EP,A,0 514 273 cited in the application ---	1, 12
Y	WO,A,92 20654 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 26 November 1992 see abstract ---	1, 12
A	EP,A,0 429 366 (RHONE-POULENC SANTE) 29 May 1991 cited in the application see claim 1 ---	1, 12
A	EP,A,0 430 771 (RHONE-POULENC SANTE) 5 June 1991 see claim 1 ---	1, 12
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search <p align="center">12 July 1994</p>	Date of mailing of the international search report <p align="center">26. 07. 94</p>	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Authorized officer <p align="center">Frelon, D</p>	

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 94/00371

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO,A,93 21155 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 28 October 1993 cited in the application see claim 5 -----	8,11
X,P	WO,A,93 21154 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 28 October 1993 see claim 7 -----	8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 94/00371

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9220653	26-11-92	FR-A- 2676442	20-11-92
		AU-A- 1883692	30-12-92
		EP-A- 0514273	19-11-92
		EP-A- 0586490	16-03-94
		NZ-A- 242772	27-04-94
EP-A-0514273	19-11-92	FR-A- 2676442	20-11-92
		AU-A- 1883692	30-12-92
		EP-A- 0586490	16-03-94
		WO-A- 9220653	26-11-92
		NZ-A- 242772	27-04-94
WO-A-9220654	26-11-92	FR-A- 2676443	20-11-92
		AU-A- 1884092	30-12-92
		CA-A- 2109297	18-11-92
		EP-A- 0514274	19-11-92
		EP-A- 0586471	16-03-94
		NZ-A- 242773	27-06-94
EP-A-0429366	29-05-91	FR-A- 2654725	24-05-91
		AU-B- 635361	18-03-93
		AU-A- 6683890	30-05-91
		CA-A- 2030569	24-05-91
		DE-D- 69007429	21-04-94
		DE-T- 69007429	07-07-94
		JP-A- 3176469	31-07-91
		US-A- 5102667	07-04-92
EP-A-0430771	05-06-91	FR-A- 2654726	24-05-91
		AU-B- 635984	08-04-93
		AU-A- 6682890	30-05-91
		CA-A- 2030570	24-05-91
		JP-A- 3176468	31-07-91
		NO-B- 174148	13-12-93
WO-A-9321155	28-10-93	FR-A- 2689888	15-10-93
		AU-B- 3956593	18-11-93
WO-A-9321154	28-10-93	FR-A- 2689889	15-10-93

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 94/00371

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9321154		AU-B- 3956493	18-11-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. : Internationale No
PCT/FR 94/00371

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 5 C07D209/44 C07D403/06 C07D403/10 A61K31/40		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 5 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO,A,92 20653 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 26 Novembre 1992 voir le document en entier & EP,A,0 514 273 cité dans la demande ---	1,12
Y	WO,A,92 20654 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 26 Novembre 1992 voir abrégé ---	1,12
A	EP,A,0 429 366 (RHONE-POULENC SANTE) 29 Mai 1991 cité dans la demande voir revendication 1 ---	1,12
A	EP,A,0 430 771 (RHONE-POULENC SANTE) 5 Juin 1991 voir revendication 1 ---	1,12
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
12 Juillet 1994	26.07.94	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé	
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Frelon, D	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. : Internationale No
PCT/FR 94/00371

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,P	WO,A,93 21155 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 28 Octobre 1993 cité dans la demande voir revendication 5 ----	8,11
X,P	WO,A,93 21154 (RHONE-POULENC RORER S.A.) 28 Octobre 1993 voir revendication 7 -----	8

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 94/00371

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9220653	26-11-92	FR-A- 2676442	20-11-92
		AU-A- 1883692	30-12-92
		EP-A- 0514273	19-11-92
		EP-A- 0586490	16-03-94
		NZ-A- 242772	27-04-94
EP-A-0514273	19-11-92	FR-A- 2676442	20-11-92
		AU-A- 1883692	30-12-92
		EP-A- 0586490	16-03-94
		WO-A- 9220653	26-11-92
		NZ-A- 242772	27-04-94
WO-A-9220654	26-11-92	FR-A- 2676443	20-11-92
		AU-A- 1884092	30-12-92
		CA-A- 2109297	18-11-92
		EP-A- 0514274	19-11-92
		EP-A- 0586471	16-03-94
		NZ-A- 242773	27-06-94
EP-A-0429366	29-05-91	FR-A- 2654725	24-05-91
		AU-B- 635361	18-03-93
		AU-A- 6683890	30-05-91
		CA-A- 2030569	24-05-91
		DE-D- 69007429	21-04-94
		DE-T- 69007429	07-07-94
		JP-A- 3176469	31-07-91
		US-A- 5102667	07-04-92
EP-A-0430771	05-06-91	FR-A- 2654726	24-05-91
		AU-B- 635984	08-04-93
		AU-A- 6682890	30-05-91
		CA-A- 2030570	24-05-91
		JP-A- 3176468	31-07-91
		NO-B- 174148	13-12-93
		US-A- 5112988	12-05-92
WO-A-9321155	28-10-93	FR-A- 2689888	15-10-93
		AU-B- 3956593	18-11-93
WO-A-9321154	28-10-93	FR-A- 2689889	15-10-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 94/00371

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9321154		AU-B- 3956493	18-11-93