

702
300

Señor

SUPERINTENDENTE DELEGADO PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: P1.-SANOFI-SYNTHELABO.-Expediente No. 00-021.353.-

1. Me refiero al asunto de la referencia.
2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar que hubo un **cambio** de apoderado para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **SANOFI-SYNTHELABO**.
3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería en este asunto, de conformidad con la sustitución de poder adjunta, otorgada a favor de la SUSCRITA.
4. Por lo tanto, ruego a usted notificarme de las providencias expedidas dentro de este expediente y notificadas al anterior apoderado, que actualmente se encuentran pendientes de cumplimiento o de respuesta.
5. Solicito a ese Despacho proceder de conformidad.

Atentamente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53215

Código 231

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

905
301

Ref: P1.- SANOFI-SYNTHELABO.-Expediente No. 00-021.353.-

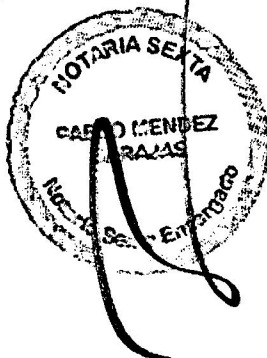
Yo, **JOSE ANTONIO LLOREDA**, mayor de edad y vecino de esta ciudad, abogado titulado e inscrito, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de Representante Legal en Bogotá para asuntos relacionados con la propiedad industrial de **SANOFI-SYNTHELABO**, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia, domiciliada en París, Francia, tal y como consta en este expediente, atentamente manifiesto a usted que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido a la doctora **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, abogada titulada e inscrita, identificada con la cédula de ciudadanía No. 39.690.713 de Usaquén, para que continúe representandola en el expediente de la referencia.

El mencionado apoderado tendrá las mismas facultades a mi conferidas, en especial, renunciar, recibir, sustituir, desistir, presentar recursos, conciliar, transigir, y en fin, para todo lo que se encamine a la correcta defensa de los intereses de la sociedad en cuyo nombre hablo.

Atentamente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 25 AGO 2004
Ante mí PABLO MENDEZ BARRAS
NOTARIO SEXTO(E) DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ
Comparación
Código 231
1715968184
C.C. No. 1715968184
y declaró
en el p
que el con
En constancia se firma con diligencia y se anota

JOSE ANTONIO LLOREDA
C.C. No. 17.159.681 de Bogotá



304
302
2005-03-10
375

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020/
Bogotá, D.C.,

Doctora
Alicia Lloreda Ricaurte
Apoderada

Oficio N°
12325

REFERENCIA	Radicación	00 21353
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Folios	023

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención N° 00 21353, realizado según el artículo 45 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina, se notifica:

Documentos estudiados:

- . Descripción: folios 6-85
- . Ejemplos: folios 85-104
- . Capítulo reivindicatorio estudiado: reivindicaciones 1-19 (folios 105-110), reivindicaciones 20-22 (folios 129-133), reivindicaciones 23-27 (folios 114-116) y reivindicaciones 28-30 (folios 134-135)
- . Se reivindica prioridad presentada en Francia, el 25.03.99, bajo el número 9903854

Objeto de la invención

Según las reivindicaciones 1 a 30 de la presente solicitud, se refiere a compuestos de fórmula (I), sus sales, solvatos e hidratos que exhiben una fuerte afinidad y alto grado de selectividad con respecto a los receptores NK-1 de la sustancia P. También se relaciona con el método de síntesis de dichos compuestos, intermediarios y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Clasificación internacional de patentes A 61 K 31/42 // 31/415

Determinación del estado de la técnica:

Consultadas las fuentes de información con que cuenta este despacho, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad de la presente solicitud - 25.03.99-, relacionados con la materia de la presente solicitud:

305
303

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
1	JP 1143435	"Medicina que consiste en un compuesto heterocíclico saturado"	16.02.99
2	WO 9623787	"Compuestos heterocíclicos sustituidos, procedimiento para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen"	08.04.96
3	EP 0776983	"Compuestos azaheterocíclicos que tienen una actividad antagonista del receptor de la taquiquininas NK1 y NK2"	04.06.97

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina establece que:
"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"

En cumplimiento del artículo 14 de la decisión 486 de la comisión de la comunidad andina, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la NOVEDAD

El art. 16 de la decisión 486 contempla que *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*

La solicitud WO 9623787 se relaciona con compuestos de fórmula (I) que son antagonistas del receptor de la neuroquinina.

La publicación EP 0776893 publica compuestos de fórmula (I) que son antagonistas de los receptores NK1 y NK2 de la taquiquinina.

Comparando elemento por elemento, muchos de los compuestos de las reivindicaciones 1-15 son iguales a los revelados en la reivindicación 1 de EP 0776893 y los compuestos de las reivindicaciones 22-25 son iguales a los publicados en las reivindicaciones 15-17 de WO 9623787 y pueden afectar la novedad de la presente solicitud.

Evaluación del NIVEL INVENTIVO

El art. 18 de la Decisión 486 contempla *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

La solicitud WO 9623787 se relaciona con compuestos de fórmula (I) que son antagonistas del receptor de la neuroquinina.

La publicación EP 0776893 publica compuestos de fórmula (I) que son antagonistas de los receptores NK1 y NK2 de la taquiquinina.

304

La publicación JP 1143435 se relaciona con compuestos heterocíclicos de fórmula (I) que son inhibidores de los receptores NK1 y NK2

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar derivados heterocíclicos que son antagonistas de NK1 y NK2, es una derivación evidente del estado de la técnica ya que los documentos citados enseñan compuestos similares que tienen efectos iguales.

Una persona versada en la materia utilizaría las enseñanzas de los documentos citados y sintetizaría los compuestos que se pretenden proteger.

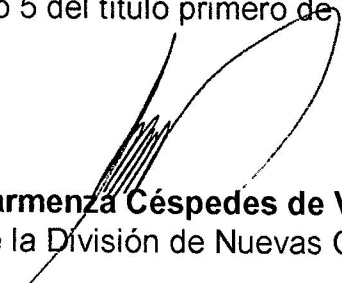
Finalmente, no se demuestran efectos mejorados o sorprendentes de los compuestos de la presente solicitud en comparación con los del estado de la técnica.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	JP 1143435	1-15, 22-25	Novedad
		1-30	Nivel Inventivo
2	WO 9623787	1-15, 22-25	Novedad
		1-30	Nivel inventivo
3	EP 0776893	1-15, 22-25	Novedad
		1-30	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001


Álix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 10 MAR. 2005

CONCEPTO TÉCNICO Número 0291	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202024
---------------------------------	-------------------------------------

707
305

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-43435

(43) 公開日 平成11年(1999) 2月16日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
A 6 1 K 31/535	ACD	A 6 1 K 31/535 ACD
31/42	AAB	31/42 AAB
	ABF	ABF
31/425	ABE	31/425 ABE
31/445	ACV	31/445 ACV

審査請求 有 請求項の数62 F D (全317頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-169667	(71) 出願人	000001856 三共株式会社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
(22) 出願日	平成10年(1998) 5月27日	(72) 発明者	西 剛秀 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平9-160126	(72) 発明者	深沢 徹也 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(32) 優先日	平9(1997) 5月28日	(72) 発明者	蔵田 等司 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 大野 彰夫 (外2名) 最終頁に続く

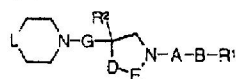
(54) 【発明の名称】 飽和複素環化合物からなる医薬

(57) 【要約】

【課題】 サブスタンスP及びニューロキニンA受容体拮抗作用を有する医薬を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (I) を有する化合物を含有する医薬。

【化1】



MEDICINE CONSISTING OF SATURATED HETEROCYCLIC COMPOUND

708
306

Número de patente: JP11043435
Fecha de publicación: 1999-02-16
Inventor: NISHI TAKEHIDE; FUKAZAWA TETSUYA; KURATA
HITOSHI; ISHIBASHI KIMIKI; NAKAJIMA
KATSUYOSHI; YAMAGUCHI TAKESHI; ITO
KAZUHIRO
Solicitante: SANKYO CO
Clasificación:
- internacional: A61K31/535; A61K31/42; A61K31/425; A61K31/445;
A61K31/495; A61K31/54; A61K31/55; C07D263/06;
C07D263/52; C07D263/56; C07D265/30;
C07D267/08; C07D413/06; C07D413/12;
C07D413/14; C07D417/12; C07D471/10;
C07D491/10; C07D495/10; C07D498/10;
C07D521/00; C07D277/04; C07M7/00
- europea:
Número de solicitud: JP19980169667 19980527
Número(s) de prioridad: JP19980169667 19980527; JP19970160126
19970528

Resumen de JP11043435

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine having an excellent antagonistic effect against Substance P and Neurokinin A and good oral absorption by including a saturated heterocyclic compound as an active ingredient. SOLUTION: This medicine, which can be used to prevent tachykinin-mediated diseases, is obtained by including a compound shown by the formula [R<1> and R<2> are each an aryl, a heteroaryl, etc.; A is methylene, carbonyl, etc.; B is a single bond, a 1-4C alkylene, etc.; D is O or S; E is a (substituted) 1-6C alkylene, a 3-8C alkylene; G is a 1-4C alkylene; a 2-4C alkenylene; L is N(R<3>); R<3> is an aryl, a heteroaryl, etc.], as an active ingredient. The medicine is an inhibitor, for example, to NK1 receptor and/or NK2 receptor in order to treat diseases such as asthma, bronchitis, rhinitis, allergy, and involuntary micturition. It is preferable to administer the medicine, for example, in a dose of 0.1-50 mg/kg once to several times per day orally.

Datos suministrados desde la base de datos **esp@cenet - Worldwide**

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



307

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

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 413/06, 401/06, 413/12, 265/10, 265/30, 265/32, 453/02, 309/12, 263/38, 405/12, C07C 219/22, 255/36, 233/18, 255/42, 271/22, 215/30, A61K 31 /445		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/23787 (43) Date de publication internationale: 8 août 1996 (08.08.96)									
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00152 (22) Date de dépôt international: 30 janvier 1996 (30.01.96) (30) Données relatives à la priorité: <table border="0"> <tr> <td>95/01016</td> <td>30 janvier 1995 (30.01.95)</td> <td>FR</td> </tr> <tr> <td>95/08046</td> <td>4 juillet 1995 (04.07.95)</td> <td>FR</td> </tr> <tr> <td>95/13005</td> <td>3 novembre 1995 (03.11.95)</td> <td>FR</td> </tr> </table> (71) Déposant: SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs: EMONDS-ALT, Xavier; La Balajade, F-34980 Combaillaux (FR). GROSSRIETHER, Isabelle; 3, villa Brune, F-75014 Paris (FR). GUEULE, Patrick; 6, rue des Amandiers, F-34820 Teyran (FR). PROIETTO, Vincenzo; 1, cour du Merle, F-34680 Saint-Georges-d'Orques (FR). VAN BROECK, Didier; 367, avenue du Champ-des-Moulins, F-34570 Murviel-les-Montpellier (FR). (74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau de Loménie, 158, rue de l'Université, F-75007 Paris (FR).		95/01016	30 janvier 1995 (30.01.95)	FR	95/08046	4 juillet 1995 (04.07.95)	FR	95/13005	3 novembre 1995 (03.11.95)	FR	(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasién (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
95/01016	30 janvier 1995 (30.01.95)	FR										
95/08046	4 juillet 1995 (04.07.95)	FR										
95/13005	3 novembre 1995 (03.11.95)	FR										
(54) Title: SUBSTITUTED HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME (54) Titre: COMPOSES HETEROCYCLIQUES SUBSTITUES, PROCEDE POUR LEUR PREPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT												
(I)												
(57) Abstract Compounds of formula (I), wherein A is a bivalent radical selected from: A₁)-O-CO-, A₂)-CH₂-O-CO-, A₃)-O-CH₂-CO-, A₄)-O-CH₂-CH₂-, A₅-N(R₁)-CO-, A₆)-N(R₁)-CO-CO-, A₇)-N(R₁)-CH₂-CH₂-, A₈)-O-CH₂-, where R₁ is hydrogen or C₁-alkyl, and Am is a heterocyclic nitrogen ring, are provided for use as neurokinin receptor antagonists.												
(57) Abrégé L'invention a pour objet des composés de formula (I) dans laquelle A représente un radical bivalent choisi parmi: A₁)-O-CO-, A₂)-CH₂-O-CO-, A₃)-O-CH₂-CO-, A₄)-O-CH₂-CH₂-, A₅-N(R₁)-CO-, A₆)-N(R₁)-CO-CO-, A₇)-N(R₁)-CH₂-CH₂-, A₈)-O-CH₂-, dans lesquels R₁ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle, Am représente un hétérocyclique azoté. Application: antagonistes des récepteurs des neurokinines.												

710
308

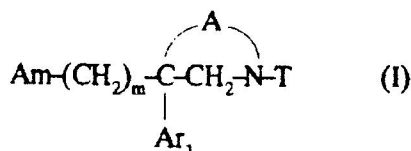
La demande de brevet EP-A-336230 décrit des dérivés peptidiques antagonistes de la substance P et de la neurokinine A utiles pour le traitement et la prévention de l'asthme.

Les demandes de brevet internationales WO 90/05525, WO 90/05729, WO 91/09844, WO 91/18899 et européennes EP-A-0436334, EP-A-0429466 et EP-A-0430771 décrivent des antagonistes de la Substance P.

Les demandes de brevet européennes EP-A-0474561, EP-A-512901, EP-A-515240, EP-A-559538 et EP-A-591040 concernent également des antagonistes des récepteurs des neurokinines.

On a maintenant trouvé des nouveaux composés hétérocycliques substitués qui sont des antagonistes des récepteurs des neurokinines.

Ainsi selon un de ses aspects, la présente invention a pour objet des composés de formule :



dans laquelle :

- A représente un radical bivalent choisi parmi :

A₁) -O-CO-

A₂) -CH₂-O-CO-

A₃) -O-CH₂-CO-

A₄) -O-CH₂-CH₂-

A₅) -N(R₁)-CO-

A₆) -N(R₁)-CO-CO-

A₇) -N(R₁)-CH₂-CH₂-

A₈) -O-CH₂-

dans lesquels R₁ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

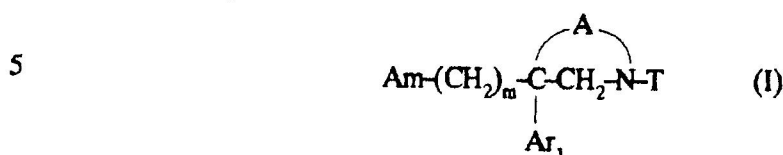
- m est 2 ou 3 ;

- Ar₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiénylène non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un benzothiénylène non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un naphthyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un indolyle non substitué ou N-substitué par un (C₁-C₄)alkyle ou un benzyle ; un imidazolyle non

309

REVENDICATIONS

1. Composé de formule :



dans laquelle :

- A représente un radical bivalent choisi parmi :

- 10
- A₁) -O-CO-
 - A₂) -CH₂-O-CO-
 - A₃) -O-CH₂-CO-
 - A₄) -O-CH₂-CH₂-
 - A₅) -N(R₁)-CO-
 - 15 A₆) -N(R₁)-CO-CO-
 - A₇) -N(R₁)-CH₂-CH₂-
 - A₈) -O-CH₂-

dans lesquels R₁ représente un hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- m est 2 ou 3 ;

- 20
- Ar₁ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un benzothiényne non substitué ou substitué par un atome d'halogène ;
 - 25 un naphthyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un indolyle non substitué ou N-substitué par un (C₁-C₄)alkyle ou un benzyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un pyridyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ; un biphényle ;

- 30
- T représente un groupe choisi parmi : CH₂-Z, -CH(C₆H₅)₂, -C(C₆H₅)₃ ; T peut de plus représenter le groupe -CO-B-Z lorsque A représente un radical bivalent choisi parmi : -O-CH₂-CH₂- ou -N(R₁)-CH₂-CH₂- ou -O-CH₂- ;

- B représente une liaison directe ou un méthylène ;

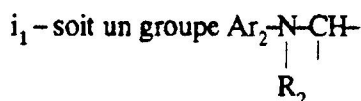
- Z représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique mono-, di- ou tricyclique éventuellement substitué ;

- 35
- Am représente :

i- soit un groupe Am₁ de formule :

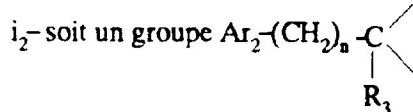
312
310

dans laquelle J_1 représente :



dans lequel :

- 10 - Ar_2 représente un pyridyle ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcoxy, un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle, un trifluorométhyle, un nitro, un méthylènedioxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un thiényl ; un pyrimidyle ; un imidazolyle non substitué ou substitué par un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle ;
- R_2 représente un hydrogène ; un $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle ; un benzyle ; un formyle ; un $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkylcarbonyl ;



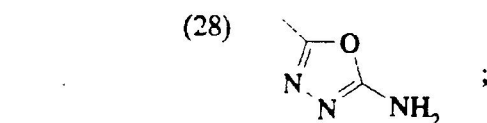
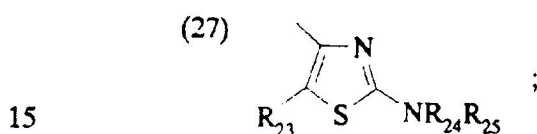
dans lequel :

- 20 - Ar_2 est tel que défini ci-dessus ;
 - n est 0 ou 1 ;
 - R_3 représente un groupe choisi parmi :

- (1) hydrogène ;
 (2) $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkyle ;
 (3) formyle ;
 25 (4) $(\text{C}_1\text{-C}_7)$ alkylcarbonyl ;
 (5) cyano ;
 (6) $\text{-(CH}_2)_q\text{-OH}$;
 (7) $\text{-(CH}_2)_q\text{-O-(C}_1\text{-C}_7\text{)alkyle}$;
 (8) $\text{-(CH}_2)_q\text{-OCHO}$;
 30 (9) $\text{-(CH}_2)_q\text{-OCOR}_{17}$;
 (10) $\text{-(CH}_2)_q\text{-OCONH-(C}_1\text{-C}_7\text{)alkyle}$;
 (11) $\text{-NR}_4\text{R}_5$;
 (12) $\text{-(CH}_2)_q\text{-NR}_6\text{C(=W}_1\text{)R}_7$;
 (13) $\text{-(CH}_2)_q\text{-NR}_6\text{COOR}_8$;
 35 (14) $\text{-(CH}_2)_q\text{-NR}_6\text{SO}_2\text{R}_9$;
 (15) $\text{-(CH}_2)_q\text{-NR}_6\text{C(=W}_1\text{)NR}_{10}\text{R}_{11}$;

343
311

- (16) $-\text{CH}_2-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$;
 (17) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$;
 (18) $-\text{COOH}$;
 (19) $(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{alcoxycarbonyl}$;
 5 (20) $-\text{C}(=\text{W}_1)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;
 (21) $-\text{CH}_2-\text{COOH}$;
 (22) $(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{alcoxycarbonylméthyle}$;
 (23) $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{W}_1)\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;
 (24) $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OR}_{18}$;
 10 (25) $-\text{NR}_6\text{COCOR}_{19}$;
 (26) $-\text{CO}-\text{NR}_{20}-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$;



- 20 - ou R_3 constitue une double liaison entre l'atome de carbone auquel il est lié et l'atome de carbone voisin du cycle pipéridine ;
 - q est 0, 1 ou 2 ;
 - W_1 représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;
 25 - R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un $(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{alkyle}$; R_5 peut de plus représenter un $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkylméthyle}$, un benzyle ou un phényle ; ou R_4 et R_5 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine, la perhydroazépine ou la pipérazine non substituée
 30 ou substituée en position 4 par un $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyle}$;
 - R_6 représente un hydrogène ou un $(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{alkyle}$;
 - R_7 représente un hydrogène ; un $(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{alkyle}$; un vinyle ; un phényle ; un benzyle ; un pyridyle ; un $(\text{C}_3-\text{C}_7)\text{cycloalkyle}$ non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un furyle ; un thiényle ; un pyrrolyle ; un imidazolyle ;
 35 - ou R_6 et R_7 ensemble représentent un groupe $-(\text{CH}_2)_p-$;
 - p est 3 ou 4 ;

312

- R₈ représente un (C₁-C₇)alkyle ou un phényle ;
- R₉ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un (C₁-C₇)alkyle, un trifluorométhyle, un hydroxy, un (C₁-C₇)alcoxy, un carboxy, un (C₁-C₇)alcoxycarbonyle, un (C₁-C₇)alkylcarbonyloxy, un cyano, un nitro, un amino libre ou substitué par un ou deux (C₁-C₇)alkyles, lesdits substituants étant identiques ou différents ;
- R₁₀ et R₁₁ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₁ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkyle, un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un benzyle ou un phényle ; ou R₁₀ et R₁₁ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;
- R₁₂ et R₁₃ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₁₃ peut de plus représenter un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ou un benzyle ;
- R₁₇ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs méthyles ; un phényle ; un pyridyle ;
- R₁₈ représente un hydrogène ; un (C₁-C₇)alkyle ; un formyle ; un (C₁-C₇)alkylcarbonyle ;
- R₁₉ représente un (C₁-C₄)alcoxy ;
- R₂₀ représente un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ;
- R₂₁ et R₂₂ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ;
- ou bien R₂₁ et R₂₂ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi la pyrrolidine, la pipéridine ou la morpholine ;
- R₂₃ représente un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ;
- R₂₄ et R₂₅ représentent chacun indépendamment un hydrogène ou un (C₁-C₇)alkyle ; R₂₅ peut de plus représenter un formyle ou un (C₁-C₇)alkylcarbonyle ;



35

dans lequel :

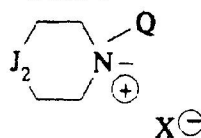
- R₃ est tel que défini ci-dessus ;

90
313

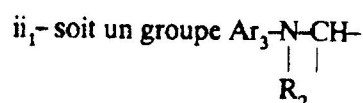
- R₁₄ représente un (C₁-C₇)alkyle ; un (C₃-C₇)cycloalkyle ; R₁₄ peut de plus représenter soit un groupe -CONR₁₅R₁₆ lorsque R₃ représente l'hydrogène, soit un groupe -NR₁₅R₁₆ lorsque R₃ représente l'hydrogène, un cyano, un carboxy, un (C₁-C₇)alcoxycarbonyl ou un groupe -C(=W₁)NR₁₀R₁₁.

- R₁₅ et R₁₆ représentent chacun indépendamment un (C₁-C₇)alkyle ; ou R₁₅ et R₁₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle choisi parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la thiomorpholine ou la perhydroazépine ;

ii- soit un groupe Am₂ de formule :



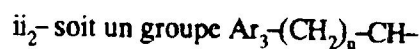
dans laquelle J₂ représente :



dans lequel :

- Ar₃ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- R₂ est tel que défini ci-dessus pour J₁ ;



dans lequel :

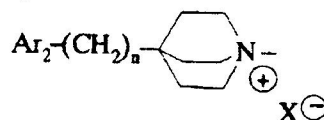
- Ar₃ est tel que défini ci-dessus ;

- n est 0 ou 1 ;

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

- X[⊖] est un anion ;

iii- soit un groupe Am₃ de formule :

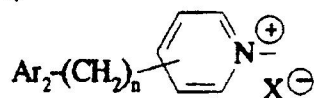


dans laquelle :

314

- Ar₂ est tel que défini ci-dessus ;
- n est 0 ou 1 ;
- X[⊖] représente un anion ;
- iv- soit un groupe Am₄ de formule :

5



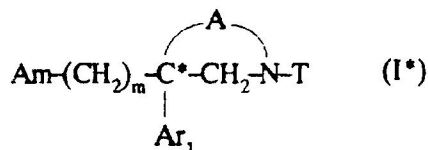
dans laquelle :

- Ar₂ est tel que défini ci-dessus ;
 - n est 0 ou 1 ;
 - X[⊖] représente un anion ;
- et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

10

2. Composé optiquement pur selon la revendication 1 de formule :

15



dans laquelle :

- "*" signifie que l'atome de carbone ainsi marqué a la configuration absolue (+) ou (-) déterminée ;
- 20 - Am, m, Ar₁, A et T sont tels que définis pour les composés de formule (I) dans la revendication 1 ;
- ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

20

3. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, de formule (I) ou (I*) dans laquelle :

25

- Z est Z' et représente :

30

- un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène ; un trifluorométhyle ; un cyano ; un hydroxy ; un nitro ; un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxy, un (C₁-C₄)alcoxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ; un amino non substitué ou substitué une ou deux fois par un (C₁-C₄)alkyle ; un benzylamino ; un carboxy ; un (C₁-C₁₀)alkyle ; un (C₃-C₈)cycloalkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un (C₁-C₁₀)alcoxy ; un (C₃-C₈)cycloalkyloxy non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ; un mercapto ; un (C₁-C₁₀)alkylthio ; un formyloxy ; un (C₁-C₆)alkylcarbonyloxy ; un formylamino ; un (C₁-C₆)alkylcarbonylamino ; un benzoylamino ; un (C₁-

35

314
315

un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

- Za représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un substituant choisi parmi : un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un (C₁-C₁₀)alkyle, un (C₁-C₁₀)alcoxy, un hydroxy, lesdits substituants étant identiques ou différents ;

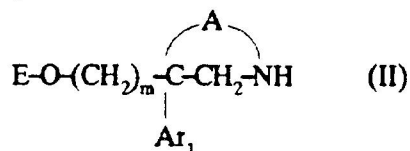
et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

10. 4-benzoyl-2-(3,4-difluorophényl)-2-[2-[4-(N',N'-diméthyluréido)-4-phényl pipérid-1-yl]éthyl]morpholine sous forme d'isomère (+) et ses sels avec des acides minéraux ou organiques.

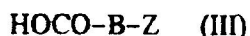
11. Le 5-(3,4-difluorophényl)-5-[2-[4-phényl-1-azoniabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]éthyl]-3-[3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl]oxazolidin-2-one, avec un anion pharmaceutiquement acceptable, sous forme optiquement pure, préférentiellement sous forme de l'isomère (+).

12. Procédé pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 et de leurs sels, caractérisé en ce que :

1) on traite un composé de formule :

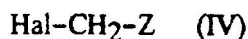


dans laquelle m, Ar₁ et A sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur, - soit avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :

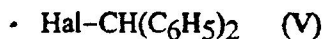


dans laquelle B et Z sont tels que définis précédemment pour (I) dans la revendication 1, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CO-B-Z,

- soit avec un dérivé halogéné de formule :



dans laquelle Z est tel que défini dans la revendication 1, et Hal représente un halogène, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est -CH₂-Z, - soit avec un dérivé halogéné de formule :

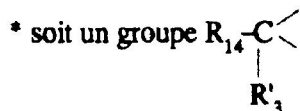


lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) où T est un groupe -CH(C₆H₅)₂,

319
318

dans lequel Ar_2 et n sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et R'_3 représente soit R_3 tel que défini pour (I) dans la revendication 1, soit un précurseur de R_3 , étant entendu que lorsque R'_3 représente un hydroxyle ou un amino, ces groupes peuvent être protégés ;

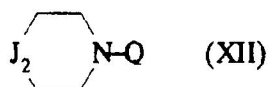
5



dans lequel R_{14} est tel que défini pour (I) dans la revendication 1 et R'_3 est tel que défini ci-dessus ;

10

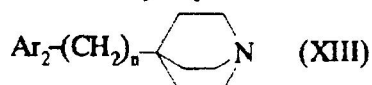
– soit avec une amine tertiaire de formule :



dans laquelle J_2 et Q sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

– soit avec une amine tertiaire cyclique de formule :

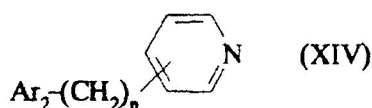
15



dans laquelle Ar_2 et n sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

– soit avec un composé de formule :

20



dans laquelle Ar_2 et n sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 ;

et

25

5) – soit, lorsqu'on utilise une amine secondaire cyclique de formule (XI), et après déprotection éventuelle du groupe hydroxy ou du groupe amino représenté par R'_3 ou transformation éventuelle de R'_2 en R_2 ou de R'_3 en R_3 , on transforme éventuellement le produit ainsi obtenu en un de ses sels ;

– soit, lorsqu'on utilise une amine tertiaire de formule (XII) ou une amine tertiaire cyclique de formule (XIII) ou un composé de formule (XIV), on isole le produit ainsi obtenu sous forme d'un sulfonate et éventuellement d'un sel d'acide sulfonique ou bien, éventuellement on échange l'anion et éventuellement le sel d'acide ainsi obtenu avec un autre anion et éventuellement un autre sel d'acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptables.

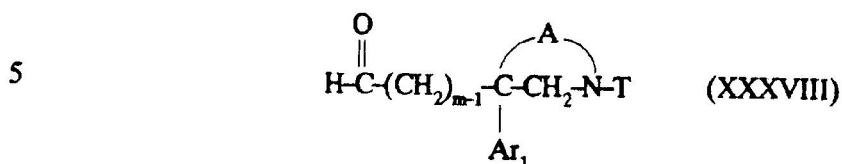
30

13. Procédé pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle Am représente un groupe Am_1 , et de ses sels, caractérisé en ce que :

35

320
318

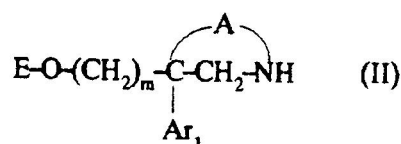
1') on oxyde un composé de formule (VIII) tel que défini dans la revendication 12 pour obtenir un composé de formule :



dans laquelle m, Ar₁, A et T sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1,

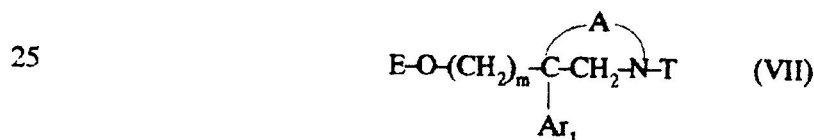
10 2') on fait réagir le composé de formule (XXXVIII) avec un composé de formule (XI) tel que défini dans la revendication 12 en présence d'un acide, puis on réduit le sel d'iminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur ; et
3') après déprotection éventuelle des groupes hydroxyles ou des groupes aminés ou transformation éventuelle de R'₂ en R₂ ou de R'₃ en R₃, on transforme
15 éventuellement le produit ainsi obtenu en l'un de ses sels.

14. Composé de formule :



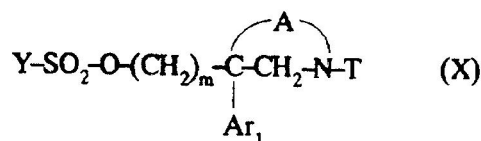
20 dans laquelle m, A et Ar₁ sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique.

15. Composé de formule :



dans laquelle m, A, Ar₁ et T sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique.

30 16. Composé de formule :



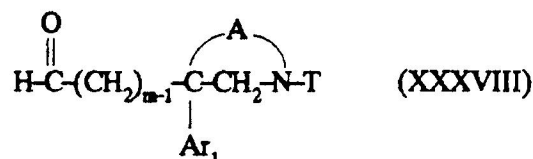
35

82
319

dans laquelle m, A, Ar₁ et T sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 et Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique.

17. Composé de formule :

5

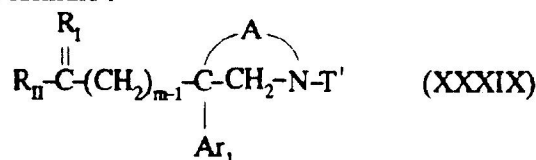


10

dans laquelle m, Ar₁, A et T sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 sous forme énantiomériquement pure ou sous forme racémique.

18. Composé de formule :

15



dans laquelle :

- m, Ar₁, A sont tels que définis pour un composé de formule (I) dans la revendication 1 ;

- R_I représente deux atomes d'hydrogène et R_{II} représente :

- soit un groupe -O-E dans lequel E représente un atome d'hydrogène ou un groupe O-protecteur,

- soit un groupe -O-SO₂-Y dans lequel Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle ;

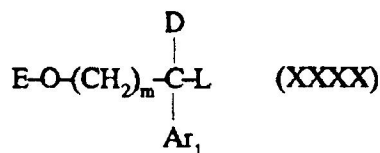
- ou bien R_I représente un atome d'oxygène et R_{II} représente un atome d'hydrogène ;

- T' représente T tel que défini pour un composé de formule (I), T' peut de plus représenter l'hydrogène lorsque à la fois R_I représente 2 atomes d'hydrogène et R_{II} représente un groupe -O-E ;

sous forme énantiomériquement pure ou sous forme de racémique.

19. Composé de formule :

35



dans laquelle :



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 776 893 A1

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:

04.06.1997 Bulletin 1997/23

(21) Application number: 96308711.9

(22) Date of filing: 02.12.1996

(51) Int. Cl.⁶: C07D 413/06, A61K 31/44,

C07D 413/14, A61K 31/535,

C07D 495/10, C07D 471/10,

C07D 491/10, A61K 31/55,

C07D 498/10

(84) Designated Contracting States:

AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

(30) Priority: 01.12.1995 JP 313828/95

25.12.1995 JP 336369/95

08.11.1996 JP 296869/96

(71) Applicant: SANKYO COMPANY LIMITED

Chuo-ku, Tokyo 103 (JP)

(72) Inventors:

• Nishi, Takahide,
c/o Sankyo Company Limited
Tokyo 140 (JP)

• Ishibashi, Koki,
c/o Sankyo Company Limited
Tokyo 140 (JP)

• Nakajima, Katsuyoshi,
c/o Sankyo Company Limited
Tokyo 140 (JP)

• Fukazawa, Tetsuya,
c/o Sankyo Company Limited
Tokyo 140 (JP)

• Kurata, Hitoshi,
c/o Sankyo Company Limited
Tokyo 140 (JP)

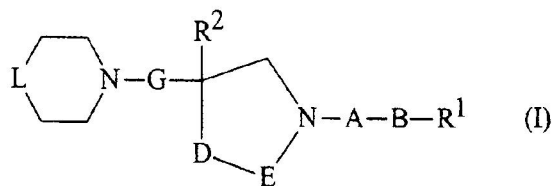
• Yamaguchi, Takeshi,
c/o Sankyo Company Limited
Tokyo 140 (JP)

• Ito, Kazuhiro,
c/o Sankyo Company Limited
Tokyo 140 (JP)

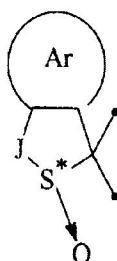
(74) Representative: Gibson, Christian John Robert
MARKS & CLERK,
57/60 Lincoln's Inn Fields
London WC2A 3LS (GB)

(54) Azaheterocyclic compounds having tachykinin receptor antagonist activity; Nk1 and NK2

(57) Compounds of formula (I):



and the quaternary ammonium derivatives thereof, especially compounds in which L represents a group



EP 0 776 893 A1

Column: YMC-Pack ODS-A (250 x 4.6 mmØ)

Eluent: CH₃CN:H₂O = 40:60, 0.1% AcONH₄

Flow rate: 1.0 ml/minute

Retention time: 21.4 minute

Infrared absorption spectrum $\nu_{\max}$ cm⁻¹ (KBr):

1674, 1587, 1509, 1469, 1350, 1264, 1155, 1140, 1039.

Mass spectrometric analysis (FAB) m/z: 665 (M+H)⁺

EXAMPLE 81

1-[2-[(2R)-(3,4-Dichlorophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)morpholin-2-yl]ethyl]-1-methylspiro[benzo[c]thiophene-1(3H),4'-piperidinium]-(2S)-oxide iodide (the methyl iodide salt of Compound No. 3-42)

300 mg (0.45 mmole) of 1-[2-[(2R)-(3,4-dichlorophenyl)-4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)morpholin-2-yl]ethyl]spiro[benzo[c]thiophene-1(3H),4'-piperidine]-(2S)-oxide (prepared as described in Example 76) were dissolved in 3 ml of acetonitrile, and 30 μ l (0.48 mmole) of methyl iodide were added to the resulting solution. The mixture was then stirred overnight at room temperature under a nitrogen atmosphere. At the end of this time, the solvent was removed by distillation under reduced pressure. The resulting residue was crystallized from diisopropyl ether, to give

312 mg of the title compound as pale-yellow crystals.

$[\alpha]_D^{24} +42.0$ (c = 1.0, methanol).

HPLC analysis

Column: YMC-Pack ODS-A (250 x 4.6 mmØ)

Eluent: CH₃CN:H₂O = 40:60, 0.1% AcONH₄

Flow rate: 1.0 ml/minute

Retention time: 9.9 minute

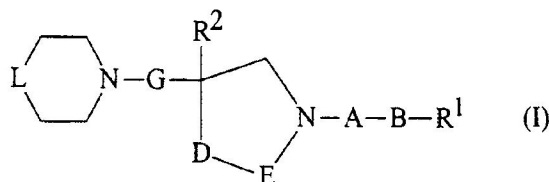
Infrared absorption spectrum $\nu_{\max}$ cm⁻¹ (KBr): 3444, 1632, 1584, 1464, 1126.

Mass spectrometric analysis (FAB) m/z: 687 (free form, M⁺)

Elemental analysis:						
Calculated for C ₃₅ H ₄₁ N ₂ O ₆ SCl ₂ I:						
	C: 51.54%;	H: 5.07%;	N: 3.44%;	S: 3.93%;	Cl: 8.69%;	I: 15.56%.
Found:	C: 51.14%;	H: 5.39%;	N: 3.42%;	S: 4.01%;	Cl: 8.50%;	I: 15.96%.

Claims

1. Compounds of formula (I):



and the quaternary ammonium derivative thereof of formula (Ia):

325
322

alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms, an aliphatic carboxylic acyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkanesulphonyl group having from 1 to 6 carbon atoms, a haloalkanesulphonyl group having from 1 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl group having from 3 to 8 carbon atoms, a carbocyclic aryl group which is unsubstituted or which is substituted by at least one of substituents α , defined below, or an aralkyl group in which an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms is substituted by from 1 to 3 carbocyclic aryl groups as defined above, and

R^b represents a hydrogen atom, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms, an aliphatic carboxylic acyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkanesulphonyl group having from 1 to 6 carbon atoms, a haloalkanesulphonyl group having from 1 to 6 carbon atoms, a cycloalkyl group having from 3 to 8 carbon atoms, a carbocyclic aryl group or an aromatic heterocyclic group, said aryl group and said aromatic heterocyclic group being unsubstituted or being substituted by at least one of substituents α , defined below, or an aralkyl group in which an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms is substituted by from 1 to 3 carbocyclic aryl groups as defined above,

or

R^a and R^b together with the nitrogen atom to which they are attached represent a nitrogen-containing heterocyclic group,

R^4 and R^5 together with the carbon atom to which they are attached represent a cycloalkyl or heterocyclic group having from 5 to 10 ring atoms, said group being unsubstituted or being substituted by at least one of substituents β , defined below, and said heterocyclic group having a single nitrogen and/or oxygen and/or sulphur hetero-atom, or R^4 and R^5 together with the carbon atom to which they are attached represent a cycloalkyl or heterocyclic group as defined above which is fused to a carbocyclic aryl group or an aromatic heterocyclic group, said aryl group and said aromatic heterocyclic group being unsubstituted or being substituted by at least one of substituents α , defined below;

R^7 represents an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms; and

said substituents α are selected from halogen atoms, alkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, haloalkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, alkoxy groups having from 1 to 6 carbon atoms, aliphatic carboxylic acyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, alkanesulphonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, haloalkanesulphonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, hydroxy groups, carboxy groups, alkoxy carbonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in the alkoxy part, acylamino groups having from 1 to 6 carbon atoms, alkanesulphonylamino groups having from 1 to 6 carbon atoms, haloalkanesulphonylamino groups having from 1 to 6 carbon atoms, amino groups, cyano groups, and alkylene groups having from 1 to 8 carbon atoms (to form a cycloalkyl group fused with the aryl or heterocyclic ring);

said substituents β are:

when substituting a carbon atom, oxo groups,

when substituting a nitrogen atom, selected from aliphatic acyl groups, alkanesulphonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, alkyl groups having from 1 to 6 carbon atoms which are unsubstituted or are substituted by at least one of substituents γ , defined below, carbocyclic aryl groups which are unsubstituted or are substituted by at least one of substituents α , defined above, and aralkyl groups in which an alkyl group having from 1 to 4 carbon atoms is substituted by from 1 to 3 carbocyclic aryl groups as defined above,

and, when substituting a sulphur atom, one or two oxygen atoms to form a sulfoxide or sulphone group; and

said substituents γ are selected from halogen atoms, alkoxy groups having from 1 to 6 carbon atoms, aliphatic carboxylic acyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, alkanesulphonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, haloalkanesulphonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms, hydroxy groups, carboxy groups, alkoxy carbonyl groups having from 1 to 6 carbon atoms in the alkoxy part, acylamino groups having from 1 to 6 carbon atoms, amino groups, and cyano groups;

326
323

1-{2-[(2R)-(3,4-dichlorophenyl)-4-(3-isopropoxyphenylacetyl)morpholin-2-yl]ethyl}spiro[benzo[c]thiophene-1(3H),4'-piperidine]-(2S)-oxide;

5 1-{2-[(2R)-(4-chlorophenyl)-4-(3-isopropoxyphenylacetyl)morpholin-2-yl]ethyl}spiro[benzo[c]thiophene-1(3H),4'-piperidine]-(2S)-oxide;

1-{2-[(2R)-(4-fluorophenyl)-4-(3-isopropoxyphenylacetyl)morpholin-2-yl]ethyl}spiro[benzo[c]thiophene-1(3H),4'-piperidine]-(2S)-oxide; and

10 1-{2-[(2R)-(3,4-dichlorophenyl)-5,5-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)morpholin-2-yl]ethyl}spiro[benzo[c]thiophene-1(3H),4'-piperidine]-(2S)-oxide;

and salts and esters thereof.

15 55. A composition for the treatment or prophylaxis of central nervous system diseases, neurodegenerative diseases, respiratory diseases, inflammatory diseases, allergies, hypersensitivity diseases, ophthalmological diseases, skin diseases, addictions, somatic diseases caused by stress, sympathetic reflex dystrophy, dysthymia, undesirable immune reactions, diseases relating to immunopotential, digestive diseases, emesis, urinary bladder functional diseases, eosinophilia, diseases caused by abnormal blood flow, and pain, which comprises an effective amount
20 of an active compound of formula (I) or (Ia), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, as claimed in any one of Claims 1 to 54, in admixture with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

56. The use of a compound of formula (I) or (Ia), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, as defined in
25 any one of Claims 1 to 54, for the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a disease or disorder selected from central nervous system diseases, neurodegenerative diseases, respiratory diseases, inflammatory diseases, allergies, hypersensitivity diseases, ophthalmological diseases, skin diseases, addictions, somatic diseases caused by stress, sympathetic reflex dystrophy, dysthymia, undesirable immune reactions, diseases relating to immunopotential, digestive diseases, emesis, urinary bladder functional diseases, eosinophilia, diseases caused by abnormal blood flow, and pain.

30

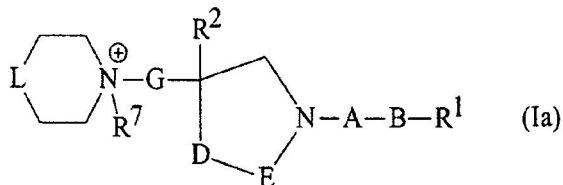
35

40

45

50

55

329
324

in which:

15 R^1 and R^2 are the same as or different from each other, and each represents a carbocyclic aryl group or an aromatic heterocyclic group, said aryl group and said heterocyclic group being unsubstituted or being substituted by at least one of substituents α , defined below;

A represents a methylene group, a carbonyl group or a sulphonyl group;

20 B represents a single bond between the groups represented by A and R^1 , an alkylene group having from 1 to 4 carbon atoms or an alkenylene group having from 2 to 4 carbon atoms;

D represents an oxygen or sulphur atom;

25 E represents an alkylene group having from 1 to 6 carbon atoms, a haloalkylene group having from 1 to 6 carbon atoms, a cycloalkane-1,1-diyl group having from 3 to 6 carbon atoms, a cycloalkane-1,1-diylmethyl group having from 3 to 6 carbon atoms in the cycloalkane part, or a cycloalkane-1,1-di(ylmethyl) group having from 3 to 6 carbon atoms in the cycloalkane part;

30 G represents an alkylene group having from 1 to 4 carbon atoms or an alkenylene group having from 2 to 4 carbon atoms;

L represents a group of formula $-N(R^3)-$ or a group of formula $-C(R^4)(R^5)-$
in which

35 R^3 represents a carbocyclic aryl group or an aromatic heterocyclic group, said aryl group and said aromatic heterocyclic group being unsubstituted or being substituted by at least one of substituents α , defined below,

40 R^4 represents a hydrogen atom, a carbocyclic aryl group or an aromatic heterocyclic group, said aryl group and said aromatic heterocyclic group being unsubstituted or being substituted by at least one of substituents α , defined below, and

45 R^5 represents a group of formula $-CO-R^6$, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms, an amino group, an acylamino group, an alkyl group which has from 1 to 6 carbon atoms and which is substituted by an acylamino group, an acylamino group whose nitrogen atom is substituted with an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, a hydroxy group, a hydroxyalkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkoxyalkyl group in which the alkoxy and alkyl parts each have from 1 to 6 carbon atoms, or an aralkyloxyalkyl group having from 1 to 6 carbon atoms in the oxyalkyl part, and in which the aralkyl part is an alkyl group which has from 1 to 4 carbon atoms and which is substituted by from 1 to 3 carbocyclic aryl groups which are unsubstituted or which are substituted by at least one of substituents α , defined below,

50 in which R^6 represents an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms, a group of formula $-NR^aR^b$, a carbocyclic aryl group or a heterocyclic group, said aryl group and said heterocyclic group being unsubstituted or being substituted by at least one of substituents α , defined below

55 in which R^a represents a hydrogen atom, an alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms, an