106
105

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

Radicación. : 00388727 00000281 Folios: 225
Fecha (AMD): 2000-04-25 16:45:41
Tramite : 332 PATENTES D A ACOMPAÑA 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-**SANOFI-SYNTHELABO.-** Solicitud de Patente de Invención para **"NUEVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA UN PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN".-** Clase A61.-Expediente número **00-008.757**.-

1. Me refiero a mi solicitud de patente arriba nombrada de fecha 10 de Febrero de 2000.

2. Anexos me permito presentar a usted copias autenticas (2) debidamente certificadas **respecto de las cuales reclamo prioridad unionista,** a saber:

(a) Copia autentica de la solicitud francesa número 9901593 de 10 de febrero de 1999, junto con la traducción, **correspondiente a la totalidad de dicho documento;**

(b) Copia autentica de la solicitud francesa número 9904429 de 7 de Abril de 1999, junto con la traducción, **correspondiente a la totalidad de dicho documento;**

(c) Finalmente, presento también junto con este memorial copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá del Certificado de Registro de Comercio y Sociedades debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 198047 de 7 de Octubre de 1999, junto con su traducción oficial número 235/99 de 8 de Octubre de 1999, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 400844 de 12 de Octubre de 1999, en el cual consta la fusión que tuvo lugar entre las sociedades SANOFI y SYNTHELABO, motivo por el cual la solicitante de la copia certificada de la solicitudes francesas número 9901593 y 9904429 respecto de las cuales se reivindica prioridad en el presente caso era originalmente la sociedad

~~107~~
106

SYNTHELABO. No obstante , debe entenderse que por la fusión de las sociedades la solicitante es SANOFI-SYNTHELABO.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

SANOFI - SYNTHELABO
000078157

TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD
FRANCESA
N° 99 01593
DE FECHA10-02-1999

Traducción fiel de la patente depositada ante el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial de Francia, con fecha 10 de febrero de 1999, bajo el número 99 01593.

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de piperidina, un procedimiento para su preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen como principio activo.

Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidina de uso terapéutico en los fenómenos patológicos que implican el sistema de taquiquininas, como por ejemplo de manera no limitativa: el dolor (L. Urban et al., TINS, 1994, 17, 432-438; L. Seguin et al., Pain, 1995, 61, 325-343; S. H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey), la alergia y la inflamación (S. H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey), los trastornos gastrointestinales (P. Holzer and U. Holzer-Petsche, Pharmacol. Ther., 1997, 73, 173-217 y 219-263), los trastornos respiratorios (J. Mizrahi et al., Pharmacology, 1982, 25, 39-50; C. Advenier et al., Eur. Respir. J., 1997, 10, 1892-1906; C. Advenier and X. Emonds-Alt, Pulmonary Pharmacol., 1996, 9, 329-333), los trastornos urinarios (S. H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey; C. A. Maggi, Progress in Neurobiology, 1995, 45, 1-98), los trastornos neurológicos, los trastornos neuropsiquiátricos (C. A. Maggi et al., J. Autonomic

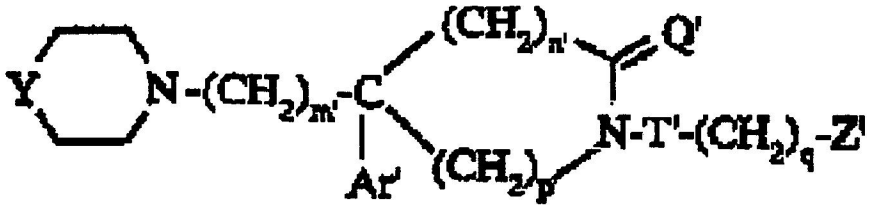
Pharmacol., 1993, 13, 23-93; M. Otsuka and K. Yoshioka, Physiol. Rev. 1993, 73, 229-308).

En los últimos años se han efectuado numerosos trabajos de investigación sobre las taquiquininas y sus receptores. Las taquiquininas son distribuidas a la vez en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico. Los receptores de las taquiquininas han sido reconocidos y son clasificados en tres tipos: NK_1, NK_2, NK_3. La sustancia P (SP) es el ligando endógeno de los receptores NK_1, la neuroquinina A (NK_A), el de los receptores NK_2 y la neuroquinina B (NK_B), el de los receptores NK_3.

Los receptores NK_1, NK_2, NK_3 han sido comprobados en diferentes especies.

Una revista de C. A. Maggi et al. (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93) y una revista de D. Regoli et al. (Pharmacol, Rev., 1994, 46, 551-599) hacen referencia a los receptores de las taquiquininas y sus antagonistas y exponen los estudios farmacológicos y las aplicaciones en terapéutica humana.

Numerosas patentes o solicitudes de patentes describen compuestos activos sobre los receptores de taquiquininas. Así, la solicitud de patente europea 0 512 901 se refiere a los compuestos de fórmula:

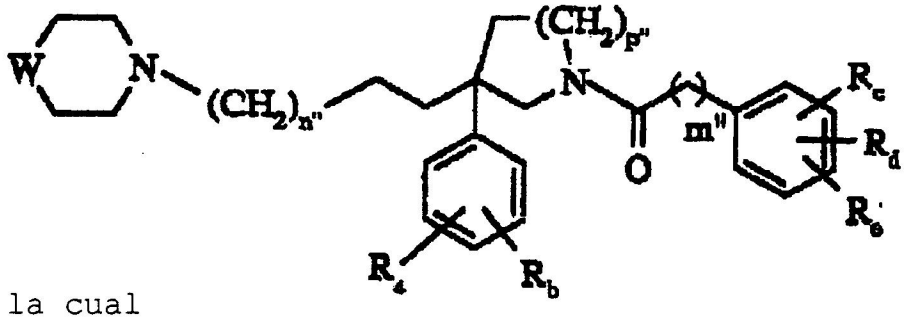


1

en la cual en particular:

- Q' representa un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno,
- T' = -C(O)- ó $-CH_2-$, y
- Y, Ar', Z', m', n', p' y q tienen diferentes valores.

La solicitud de patente EP-0- 714 891 se refiere a los compuestos de fórmula:



2

en la cual

- p´´ es 1, 2 ó 3;
- m´´ y n´´ son independientemente 0 a 6;
- W, R_a, R_b, R_c, R_d y R_e tienen diferentes valores.

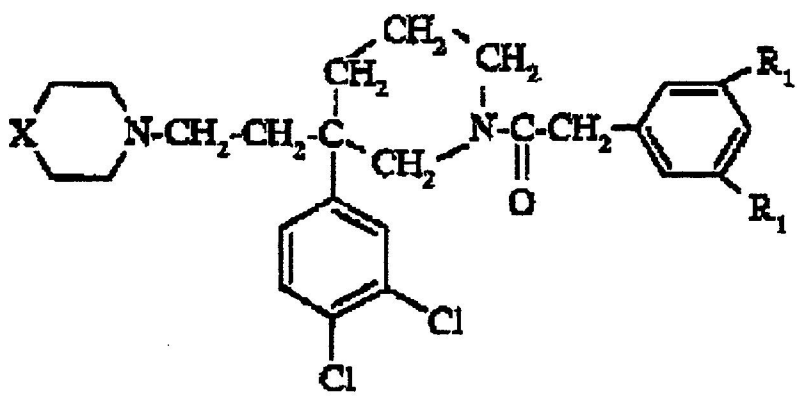
Ahora se han encontrado nuevos compuestos que presentan una muy fuerte afinidad y una gran selectividad para los receptores NK_1 humanos de la sustancia P y que son antagonistas de dichos receptores.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente

invención presentan una buena biodisponibilidad cuando son administrados por vía oral.

Estos compuestos pueden ser utilizados para la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento de cualquier patología donde la sustancia P y los receptores NK_1 están implicados, sobre todo en el tratamiento de las patologías de los sistemas respiratorio, gastrointestinal, urinario, inmunitario, cardiovascular, nervioso central, así como en el tratamiento del dolor, de la migraña, de las inflamaciones, de las náuseas y de los vómitos, de las enfermedades de la piel.

Así, de acuerdo con uno de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto compuestos de fórmula:



(Ia)

en la cual:

- X representa un grupo $R_2-\overset{/}{\underset{\backslash}{N}}$; un grupo $R_2-\overset{/}{\underset{\backslash}{CH}}$;
- R_1 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un (C_1-C_3)alquilo o un trifluorometilo;
- R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$;

- R_3 y R_4 representan el mismo radical elegido entre un metilo, un etilo, un n-propilo o un n-butilo;
- o bien R_3 y R_4 juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados constituyen un (C_3-C_6)cicloalquilo;
- R_5 y R_6 representan cada uno independientemente un hidrógeno; un (C_1-C_3)alquilo;
- o bien R_5 y R_6 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados constituyen un radical heterocíclico elegido entre el acetidin-1-ilo, el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo, el tiomorfolin-4-ilo o el perhidroacepin-1-ilo; así como sus sales eventuales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención comprenden tanto los isómeros ópticamente puros como sus mezclas en cualquier proporción.

Pueden formarse sales de los compuestos de fórmula (I). Estas sales comprenden tanto aquéllas con ácidos minerales u orgánicos que permiten una separación o una cristalización conveniente de los compuestos de fórmula (I), tales como el ácido pícrico o el ácido oxálico o un ácido ópticamente activo, por ejemplo un ácido mandélico o canfosulfónico, como las que forman sales farmacéuticamente aceptables, tales como el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato, el hidrogenosulfato, el dihidrogenofosfato, el metansulfonato, el metilsulfato, el maleato, el fumarato, el succinato, el naftalen-2-sulfonato,

el gliconato, el gluconato, el citrato, el isetionato, el bencensulfonato, el paratoluensulfonato.

En la presente descripción, los grupos alquilos son rectos o ramificados.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual los sustituyentes R_1 representan un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual X representa un grupo $R_2-N<$ en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

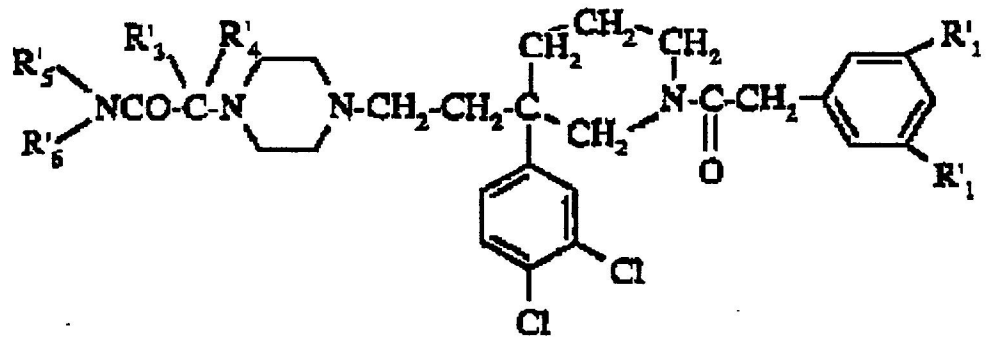
Particularmente, se prefieren los compuestos en los cuales R_3 y R_4 representan cada uno un metilo o bien junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo. Particularmente, se prefieren también los compuestos en los cuales R_5 y R_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual X representa un grupo $R_2-CH<$ en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

Particularmente, se prefieren los compuestos en los cuales R_3 y R_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo. Particularmente, se prefieren también los

compuestos en los cuales R_5 y R_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula:



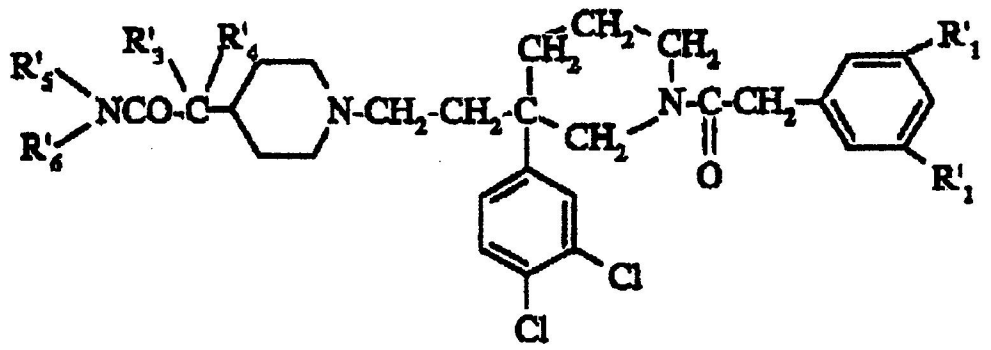
(I')

en la cual:

- R'_1 representa un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo;
- R'_3 y R'_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo;
- R'_5 y R'_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula:



(I')

en la cual:

- R'_1 representa un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo;
- R'_3 y R'_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo;
- R'_5 y R'_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I), (I´), (I´´) bajo forma ópticamente pura.

Se prefiere en particular el siguiente compuesto:

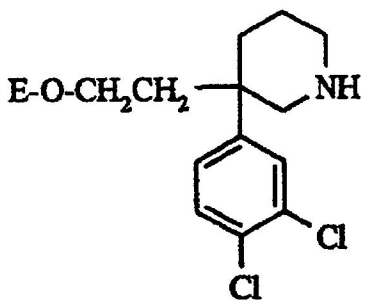
- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil]piperidina, isómero (-);

así como sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los

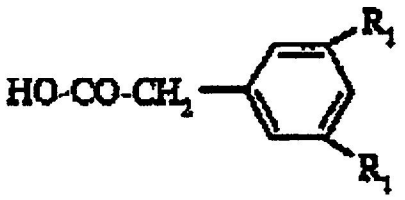
compuestos de fórmula (I), de sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos, caracterizado porque:

1a) se trata un compuesto de fórmula:



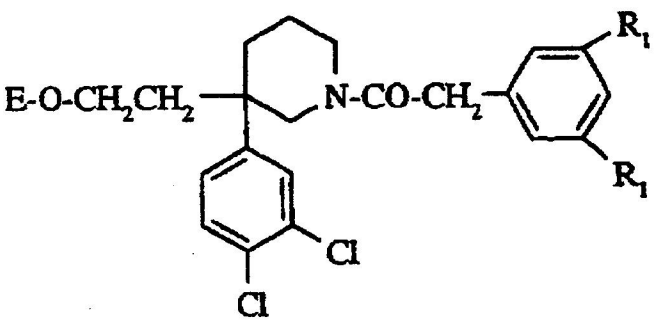
(II)

en la cual E representa el hidrógeno o un grupo O-protector, con un derivado funcional de un ácido de fórmula:



(III)

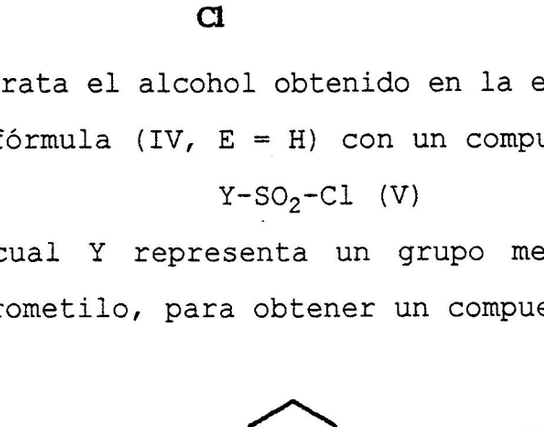
en la cual R_1 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I), para obtener un compuesto de fórmula:



(IV) ;

2a) eventualmente, cuando E representa un grupo protector, se lo elimina por acción de un ácido o de una base, para obtener

el alcohol de fórmula:

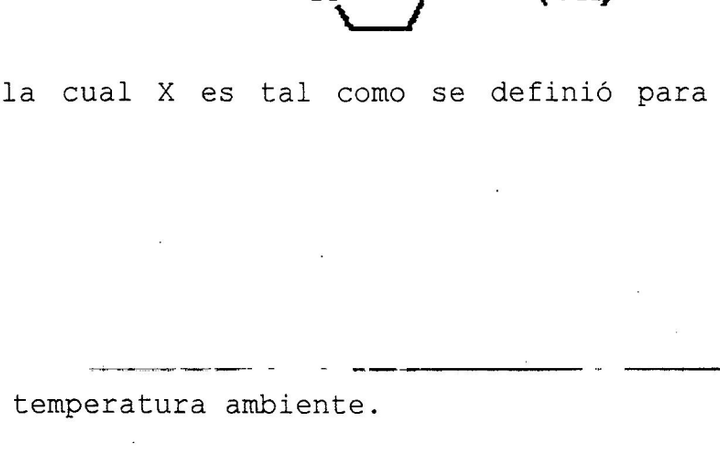


(IV, E = H) ;

3a) se trata el alcohol obtenido en la etapa 1a) o en la etapa 2a) de fórmula (IV, E = H) con un compuesto de fórmula:

$$Y\text{-}SO_2\text{-}Cl \quad (V)$$

en la cual Y representa un grupo metilo, fenilo, tolilo, trifluorometilo, para obtener un compuesto de fórmula:



(VI) ;

4a) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula:

(VII)

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de

---

y la temperatura ambiente.

3b) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (VII) tal como se definió precedentemente, en presencia de un ácido, luego se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor;
4b) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

De acuerdo con la variante del procedimiento, en la etapa 2b) se somete el alcohol de fórmula (IV, E = H) a una oxidación para obtener un aldehído de fórmula (VIII). La reacción de oxidación se efectúa utilizando por ejemplo el cloruro de oxalilo, el dimetilsulfóxido y la trietilamina en un solvente tal como el diclorometano y a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura ambiente.

Luego, en la etapa 3b), se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un aldehído de fórmula (VIII) en presencia de un ácido tal como el ácido acético, en un solvente inerte tal como el metanol o el diclorometano, para formar *in-situ* una imina intermediaria que es reducida químicamente utilizando por ejemplo el cianoborohidruro de sodio o el triacetoxiborohidruro de sodio, o catalíticamente utilizando el hidrógeno y un catalizador como el paladio sobre carbón o el níquel de Raney®.

Se obtienen finalmente los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención.

Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos son aislados bajo forma de base libre o de sal, según las técnicas clásicas.

Cuando los compuestos de fórmula (I) son obtenidos bajo forma de base libre, la salificación se efectúa por tratamiento con el ácido elegido en un solvente orgánico. Por tratamiento de la base libre, disuelta por ejemplo en un éter tal como el éter dietílico o en un alcohol tal como el propan-2-ol o en la acetona o en el diclorometano, o en el acetato de etilo con una solución del ácido elegido entre uno de los solventes mencionados, se obtiene la sal correspondiente que es aislada según las técnicas clásicas.

Así, se prepara por ejemplo el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato, el hidrogenosulfato, el dihidrogeno fosfato, el metansulfonato, el oxalato, el maleato, el succinato, el fumarato, el naftalen-2-sulfonato, el bencensulfonato, el paratoluensulfonato.

Al final de la reacción, los compuestos de fórmula (I) pueden ser aislados bajo forma de una de sus sales, por ejemplo el clorhidrato o el oxalato; en este caso, si es necesario, la base libre puede ser preparada por neutralización de dicha sal con una base mineral u orgánica, tal como el hidróxido de sodio o la trietilamina o con un carbonato o bicarbonato alcalino, tal como el carbonato o bicarbonato de sodio o de potasio.

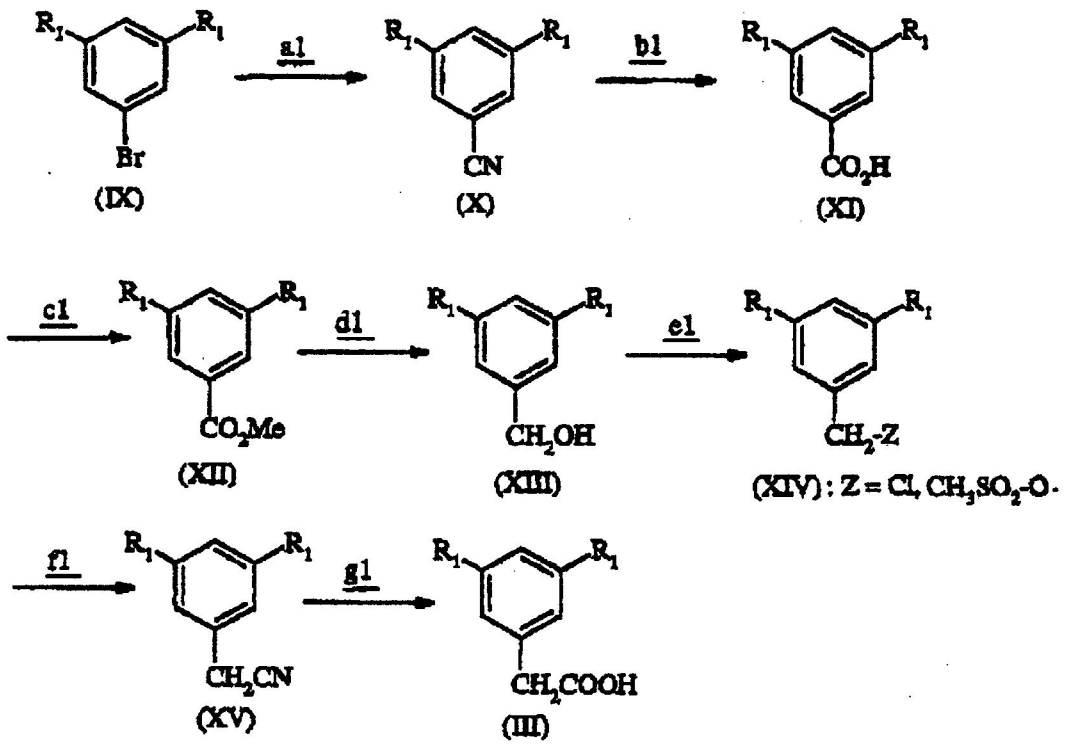
Los compuestos de fórmula (II) se preparan por métodos conocidos, en particular los descriptos en las solicitudes EP-A-0 512 901 y EP-A-0 591 040.

Los compuestos de fórmula (III) son comerciales o están

preparados según métodos conocidos.

Así por ejemplo, se preparan los compuestos de fórmula (III) según el ESQUEMA 1 que sigue.

ESQUEMA 1



Las etapas a1 y b1 del ESQUEMA 1 son realizadas de acuerdo a los métodos descriptos en J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3280-3282.

En la etapa c1 se prepara un éster de fórmula (XII) a partir de un ácido de fórmula (XI) según los métodos conocidos por el especialista.

El éster (XII) así obtenido es reducido en la etapa d1 en

alcohol de fórmula (XIII) según los métodos conocidos por el especialista.

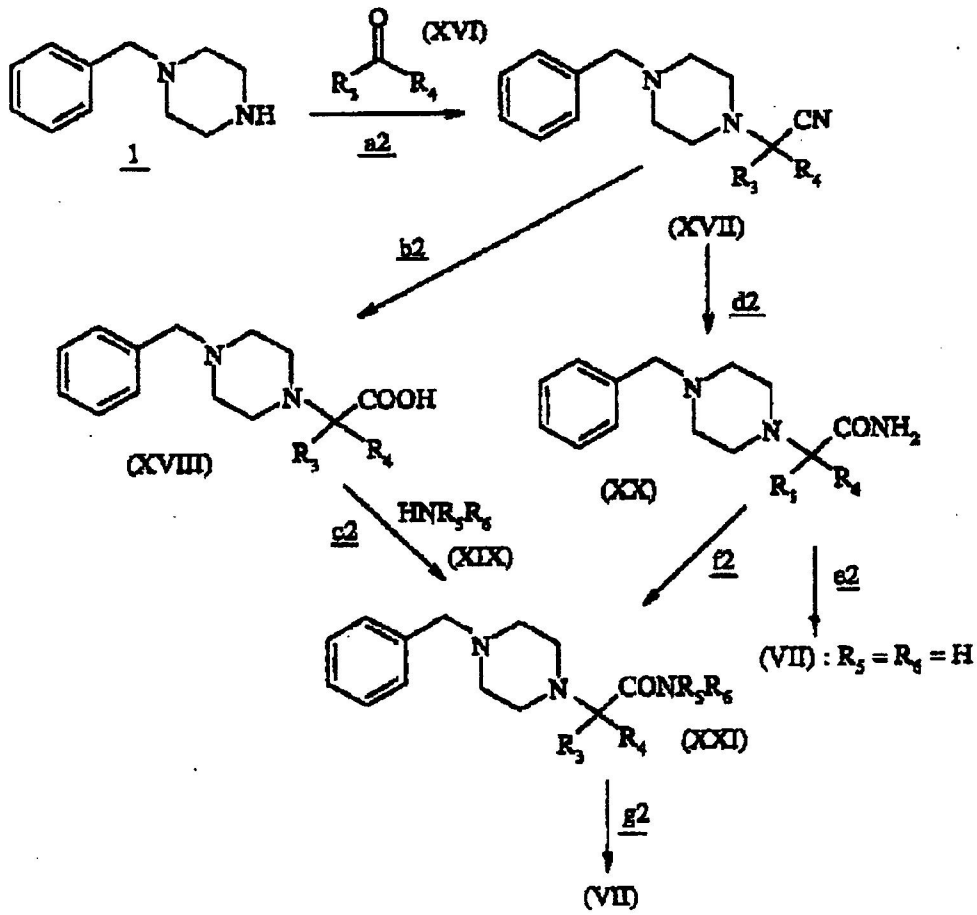
Las etapas e1 y f1 se realizan de acuerdo con los métodos que se describen en J. Med. Chem., 1973, 16, 684-687.

Los derivados fenilacetonitrilo de fórmula (XV) así obtenidos son hidrolizados en la etapa g1 en compuestos de fórmula (III) según los métodos descriptos en J. Org. Chem., 1968, 33, 4288 o en EP-A-0 714 891.

Los derivados bromados de fórmula (IX) son conocidos o preparados según métodos conocidos, tales como los descriptos en J. Org. Chem., 1971, 36(1), 193-196, o en J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3280-3282.

Los compuestos de fórmula (VII) en la cual X representa un grupo $R_2-N<$ en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$ se preparan según el ESQUEMA 2 que sigue:

ESQUEMA 2



En la etapa a2 del ESQUEMA 2, se hace reaccionar el compuesto 1 con una cetona de fórmula (XVI), en presencia de 2-hidroxiisobutinitrilo, según el método descripto en Eur. J. Med. Chem., 1990, 25, 609-615.

El derivado nitrilo de fórmula (XVII) así obtenido es hidrolizado en la etapa b2 según los métodos conocidos por el especialista para producir un derivado ácido de fórmula (XVIII).

El ácido (XVIII) es puesto en reacción en la etapa c2 con una amina de fórmula (XIX) según los métodos clásicos del acoplamiento peptídico para producir el derivado (XXI).

Alternativamente, se hidroliza, en la etapa d2, el derivado nitrilo de fórmula (XVII) según los métodos conocidos para obtener el derivado carboxamida de fórmula (XX), que es desprotegido eventualmente en la etapa e2, según los métodos clásicos, para obtener el compuesto (VII) en el cual $R_5 = R_6 =$ H.

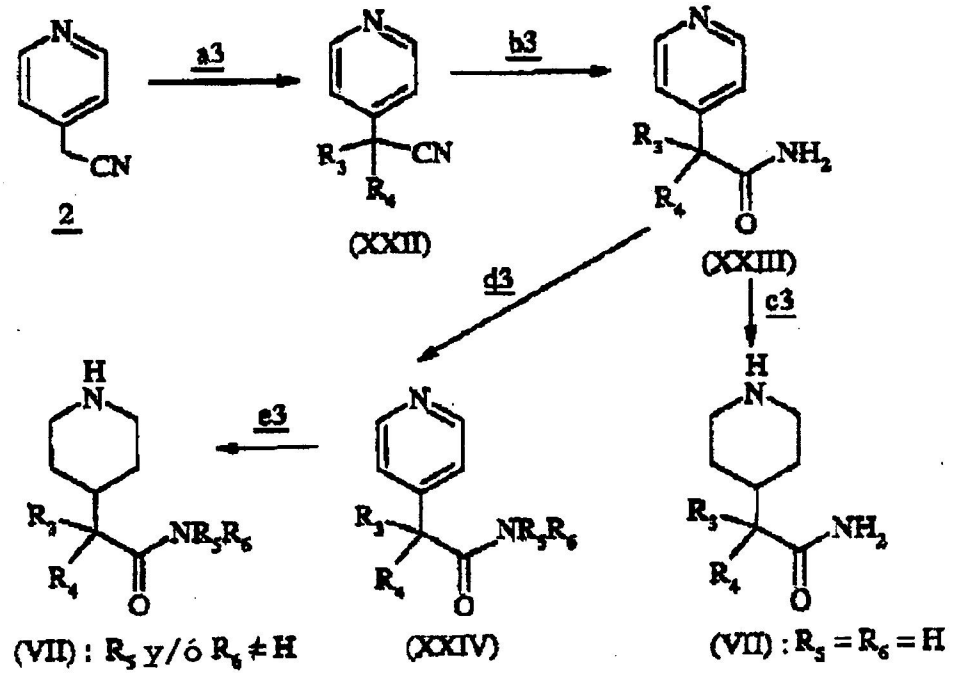
En la etapa f2, por reacción del compuesto de fórmula (XX), en presencia de una base fuerte, respectivamente, con un halogenuro de (C_1-C_3)alquilo, o sucesivamente con dos halogenuros de (C_1-C_3)alquilo, o con un dihalogenuro de fórmula Hal-R_5-R_6-Hal, según los métodos clásicos de alquilación, se prepara un compuesto de fórmula (XXI) en la cual respectivamente R_5 representa un (C_1-C_3)alquilo y R_6 = H, o R_5 y R_6 representan cada uno independientemente un (C_1-C_3)alquilo, o R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados constituyen un heterociclo.

El compuesto (XXI) así obtenido está desprotegido en la etapa g2, según los métodos conocidos, para producir el compuesto (VII) esperado.

Los compuestos de fórmula (VII) en la cual X representa un grupo $R_2-\underset{\backslash}{\overset{/}{CH}}$ en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$

se preparan según el ESQUEMA 3 que sigue.

ESQUEMA 3



En la etapa a3 del ESQUEMA 3, la reacción del compuesto 2, en presencia de una base fuerte, con respectivamente un halogenuro de (C_1-C_4)alquilo lineal, o con un dihalogenuro de fórmula $Hal(CH_2)_m$-Hal en la cual m= 2 a 5 y Hal representa un átomo de halógeno, según los métodos clásicos de alquilación, permite obtener el compuesto de fórmula (XXII) en la cual, respectivamente, R_3 y R_4 representan cada uno un (C_1-C_4)alquilo lineal o, junto con el átomo de carbono al cual están

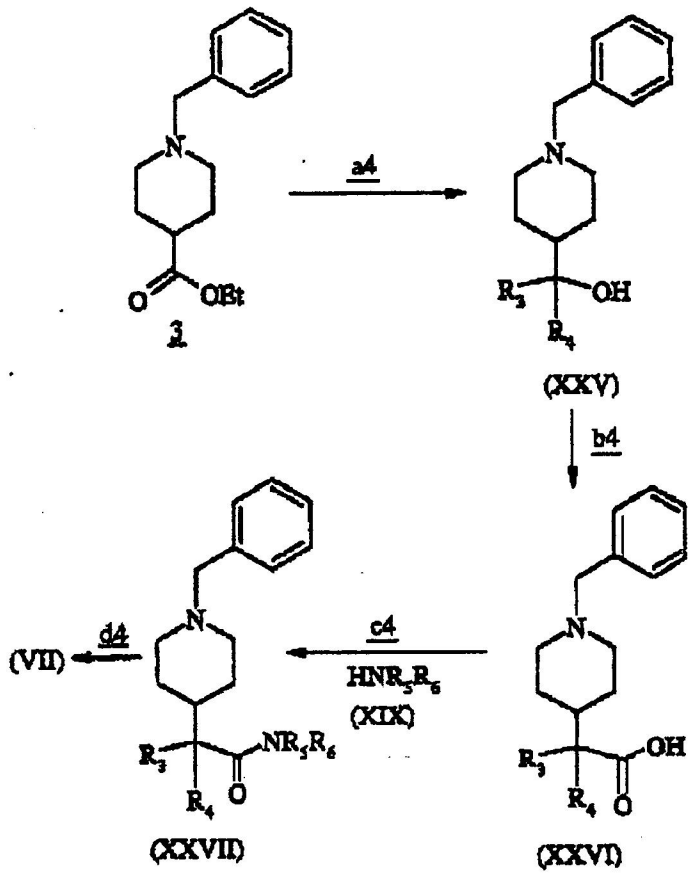
enlazados, constituyen un (C_3-C_6)cicloalquilo.

El derivado nitrilo (XXII) así obtenido es hidrolizado en la etapa b3 según los métodos conocidos por el especialista para producir el derivado carboxamida (XXIII). Eventualmente, en la etapa c3, se hidrogena, en presencia de un catalizador tal como el óxido de platino, el ciclo piridina según los métodos clásicos, para obtener un compuesto de fórmula (VII) en la cual R_5 y R_6 = H.

En la etapa d5, por reacción de alquilación, según los métodos clásicos precedentemente descriptos, del compuesto de fórmula (XXIII), luego reducción, por hidrogenación catalítica clásica, del compuesto (XXIV) así obtenido, se obtiene un compuesto de fórmula (VII) en la cual R_5 y/o $R_6 \neq$ H.

También pueden obtenerse los compuestos de fórmula (VII) en la cual X representa un grupo -CH-$CR_3R_4CONR_5R_6$ según el ESQUEMA 4 que sigue.

ESQUEMA 4



En la etapa a4 del ESQUEMA 4, la reacción del compuesto 3 con un derivado organolitiano u organomagnesiano apropiado tal como, por ejemplo, el metillitio, el cloruro de etilmagnesio, el cloruro de propilmagnesio o el pentano-1,5-di(magnesio cloruro), según los métodos descriptos en EP-A-0 625 509, permite obtener el alcohol de fórmula (XXV).

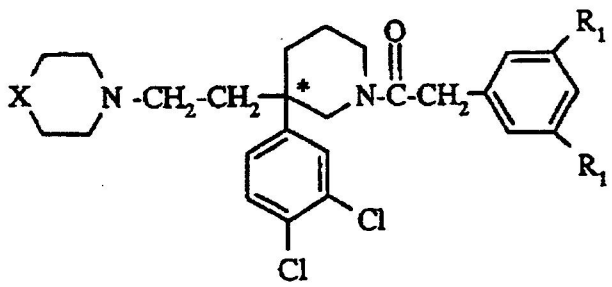
El alcohol (XXV) así obtenido es oxidado en la etapa b4 en ácido de fórmula (XXVI) según el método descripto en Helvetica Chimica Acta, 1972, 55(7), 2439.

El ácido (XXVI) es puesto en reacción en la etapa c4 con una amina de fórmula (XIX) según los métodos clásicos del acoplamiento peptídico para producir el compuesto (XXVII).

El compuesto (XXVII) es desprotegido en la etapa d4, según los métodos conocidos, para producir el compuesto (VII) esperado.

El compuesto 3 se prepara por reacción del isonipecotato de etilo con bromuro de bencilo, en presencia de una base, según los métodos clásicos de alquilación.

La resolución de las mezclas racémicas de los compuestos de fórmula (I) permite aislar los enantiómeros de fórmula



(I*)

en la cual:

- "*" significa que el átomo de carbono así marcado tiene la configuración absoluta (S) o (R) determinada;
- X y R_1 son tal como fueron definidos para un compuesto de fórmula (I);

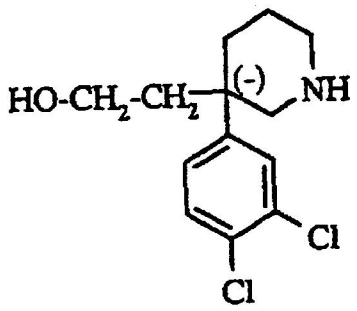
así como sus sales eventuales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

Sin embargo es preferible efectuar el desdoblamiento de las mezclas racémicas a partir del compuesto intermediario de

fórmula (II, E=H) útil para la preparación del compuesto de fórmula (I) tal como se describe en las solicitudes de patente: EP-A-0612716 y EP-A-0591040.

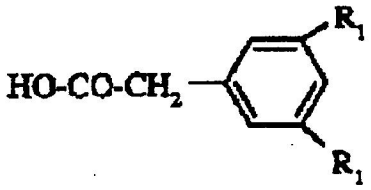
De acuerdo a otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un procedimiento estereoespecífico para la preparación de los compuestos de fórmula (I) con la configuración (S), de sus sales, de sus solvatos y/o hidratos, caracterizado porque:

1d) se trata el isómero (-) de un compuesto de fórmula:



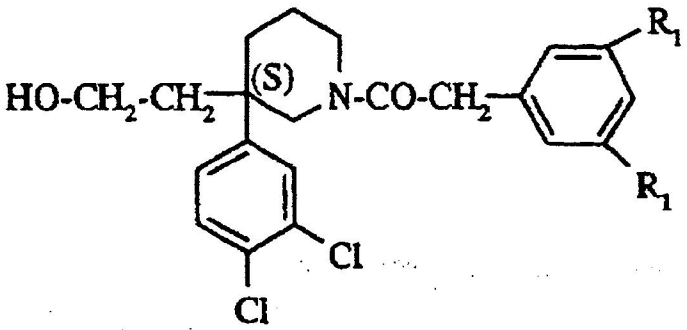
(II*, E=H)

con un derivado funcional del ácido de fórmula:



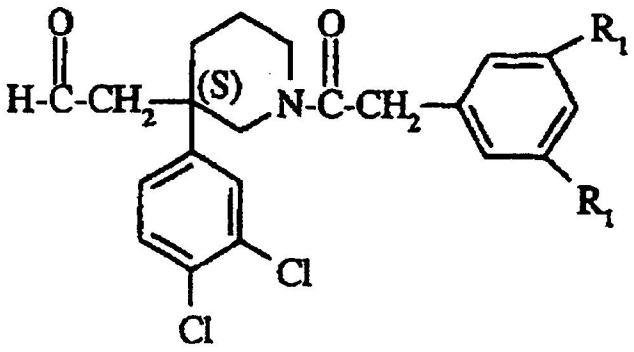
(III)

para obtener un compuesto de fórmula:



(IV*, E=H);

2d) se oxida el compuesto de fórmula (IV*) para obtener un compuesto de fórmula:



(VIII*) ;

3d) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VIII*) con un compuesto de fórmula:



(VII) ;

en la cual X es tal como se definió para un compueso de fórmula (I),

en presencia de un ácido, luego de lo cual se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor;

4d) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

Los compuestos de fórmula (I) mencionados comprenden también aquéllos en los cuales uno o varios átomos de hidrógeno o de carbono han sido reemplazados por su isótopo radiactivo, por ejemplo el tritio o el carbono-14. Tales compuestos

marcados son útiles en trabajos de investigación, de metabolismo o de farmacocinética, en ensayos bioquímicos como ligandos de receptores.

Los compuestos de acuerdo con la invención han sido objeto de ensayos bioquímicos.

La afinidad de los compuestos para los receptores de las taquiquininas ha sido evaluada in vitro por varios ensayos bioquímicos utilizando radioligandos:

1) El enlace de [^{125}I] BH-SP (Sustancia P marcada con yodo-125 por medio del reactivo de Bolton-Hunter) a los receptores NK_1 de las células linfoblásticas humanas (D. G. Payan et al., J. Immunol., 1984, 133, 3260-3265).

2) El enlace [^{125}I] His-NK_A a los receptores clonados NK_2 humanos expresados por células CHO (Y. Takeda et al., J. Neurochem., 1992, 59, 740-745).

3) El enlace [^{125}I] His [MePhe^7] NK_B a los receptores NK_3 del córtex cerebral de rata, del córtex cerebral de cobayo y del córtex cerebral de roedor africano, así como a los receptores clonados NK_3 humanos expresados por células CHO (Buell et al., FEBS Letters, 1992, 299, 90-95).

Los ensayos han sido efectuados según X. Emonds-Alt et al. (Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413; Life Sci., 1995, 56, PL 27-32).

Los compuestos de acuerdo con la invención inhiben fuertemente el enlace de la sustancia P a los receptores NK_1

de las células linfoblásticas humanas IM9. La constante de inhibición Ki para los receptores de las células linfoblásticas humanas es del orden de 10^{-11}M.

Las constantes de inhibición Ki para los receptores clonados NK_2 humanos son del orden de 10^{-8}M y las constantes de inhibición Ki para los receptores clonados NK_3 humanos son superiores a 10^{-7}M.

Los compuestos de fórmula (I) son antagonistas potentes y selectivos de los receptores NK_1 humanos de la sustancia P.

Así, los compuestos de fórmula (I) han sido evaluados también in vivo sobre modelos animales.

En el roedor africano, un comportamiento de rotación es inducido por administración intrastriatal de un agonista específico de los receptores NK_1: el septida; se ha constatado que una aplicación unilateral de septida en el estriato de roedor africano provoca fuertes rotaciones contralaterales que son inhiben por los compuestos de fórmula (I) administrados ya sea por vía intraperitoneal o por vía oral. Este test ha sido adaptado del método descripto por M. Jung et al., Neuropharmacology, 1994, 33 (2), 167-179.

Estos resultados muestran que los compuestos de fórmula (I) son activos por vía oral, que pasan la barrera hematomeníngea y que pueden bloquear, al nivel del sistema nervioso central, la acción propia de los receptores NK_1.

Los compuestos de fórmula (I) han sido evaluados en el

test de broncoconstricción en el cobayo, según el método descripto por X. Emonds-Alt et al., European Journal of Pharmacology, 1993, 250, 403-413. Los compuestos de fórmula (I) administrados por vía intravenosa antagonizan fuertemente la broncoconstricción inducida por administración intravenosa de septida en el cobayo en estas condiciones experimentales.

La actividad farmacológica in vivo de los compuestos de fórmula (I) también fue evaluada en el modelo de hipotensión en el perro, según el método descripto por X. Emonds-Alt et al., Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413. Los compuestos de fórmula (I) administrados por vía intravenosa inhiben fuertemente la hipotensión inducida por administración intravenosa de [Sar^9, $Met(O_2)^{11}$]sustancia P en el perro anestesiado en estas condiciones experimentales.

Estos resultados demuestran que los compuestos de fórmula (I) bloquean al nivel del sistema nervioso periférico la acción propia de los receptores NK_1.

Los compuestos de la presente invención son en particular principios activos de composiciones farmacéuticas, cuya toxicidad es compatible con su utilización como medicamentos.

Los compuestos de fórmula (I) mencionados pueden utilizarse en dosis diarias de 0,01 a 100 mg por kilo de peso corporal del mamífero a tratar, preferentemente en dosis diarias de 0,1 a 50 mg/kg. En el ser humano, la dosis puede variar preferentemente de 0,1 a 4000 mg por día, más

particularmente de 0,5 a 1000 mg según la edad del paciente a tratar o el tipo de tratamiento: profiláctico o curativo.

Para su utilización como medicamentos, los compuestos de fórmula (I) son administrados generalmente en unidades de dosaje. Dichas unidades de dosaje son formuladas preferentemente en composiciones farmacéuticas en las cuales el principio activo es mezclado con un excipiente farmacéutico.

Así, según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración por vía oral, sublingual, inhalada, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, los principios activos pueden ser administrados bajo formas unitarias de administración, en mezcla con soportes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las grageas, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual y bucal, los aerosoles, las formas de administración tópica, los implantes, las formas de administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y las formas de administración rectal.

Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos o de grageas, se agrega al principio activo, micronizado o no, un vehículo farmacéutico que puede estar compuesto por diluyentes como por ejemplo la lactosa, la celulosa microcristalina, el almidón y adyuvantes de formulación como ligantes (polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, etc.), agentes de escurrimiento como la sílice, lubricantes como el estearato de magnesio, el ácido esteárico, el tribehenato de glicerol, el estearilfumarato de sodio.

Pueden agregarse a la formulación agentes humectantes o tensioactivos tales como el laurilsulfato de sodio.

Los comprimidos pueden ser elaborados mediante diferentes técnicas, compresión directa, granulación seca, granulación húmeda, fusión en caliente.

Los comprimidos pueden ser simples o encapsulados (con sacarosa por ejemplo) o revestidos con diversos polímeros u otras materias apropiadas.

Los comprimidos pueden tener una liberación flash, retardada o prolongada elaborando matrices poliméricas o utilizando polímeros específicos al nivel del peliculado.

Se obtiene una preparación en gragea por simple mezcla del principio activo con vehículos farmacéuticos secos (simple mezcla o granulación seca, húmeda, fusión en caliente), líquidos o semisólidos.

Las grageas pueden ser blandas o duras, peliculadas o no de manera tal de tener una actividad flash, prolongada o retardada (por ejemplo por una forma entérica).

Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener el principio activo junto con un edulcorante, preferentemente acalórico, metilparabén o propilparabén como antiséptico, así como un agente saborizante y un colorante apropiado.

Los polvos o los gránulos dispersables en el agua pueden contener el principio activo en mezcla con agentes de dispersión, agentes humectantes o agentes de puesta en suspensión, como la polivinilpirrolidona, así como con edulcorantes o correctores del sabor.

Para una administración rectal, se recurre a supositorios que son preparados con ligantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

Para una administración parenteral, intranasal o intraocular, se utilizan suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que contienen agentes de dispersión y/o agentes solubilizantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo el propilenglicol o el butilenglicol.

Así, para preparar una solución acuosa inyectable por vía intravenosa, puede utilizarse un cosolvente como por ejemplo un alcohol tal como el etanol o un glicol como el

1240
139

polietilenglicol o el propilenglicol, y un tensioactivo hidrófilo tal como el Tween® 80. Para preparar una solución oleosa inyectable por vía intramuscular, puede disolverse el principio activo con un triglicérido o un éster de glicerol.

Para la administración local, pueden utilizarse cremas, pomadas, geles, colirios.

Para la administración transdérmica, pueden utilizarse patches en forma multilaminada o con reservorio en el cual el principio activo puede encontrarse en solución alcohólica.

Para una administración por inhalación, se utiliza un aerosol que contiene por ejemplo trioleato de sorbitán o ácido oleico, así como triclorofluorometano, diclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano o cualquier otro gas propulsor biológicamente compatible; también puede utilizarse un sistema que contiene el principio activo solo o asociado con un excipiente, en forma de polvo.

El principio activo puede presentarse también en forma de complejo con una ciclodextrina, por ejemplo, α, β, γ-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina, metil-β-ciclodextrina.

El principio activo puede ser formulado también en forma de microcápsulas o microesferas, eventualmente con uno o varios soportes o aditivos.

Entre las formas de liberación prolongada útiles en el caso de tratamientos crónicos, pueden utilizarse implantes.

Estos pueden ser preparados en forma de suspensión oleosa o en forma de suspensión de microesferas en un medio isotónico.

En cada unidad de dosaje el principio activo de fórmula (I) está presente en las cantidades adaptadas a las dosis diarias consideradas. En general, cada unidad de dosaje se ajusta adecuadamente según el dosaje y el tipo de administración previsto, por ejemplo comprimidos, grageas y similares, sobres, ampollas, jarabes y similares, gotas de manera tal que dicha unidad de dosaje contenga de 0,1 a 1000 mg de principio activo, preferentemente de 0,5 a 250 mg que deben administrarse una a cuatro veces por día.

Si bien estos dosajes son ejemplos de situaciones promedio, puede haber casos particulares en los que son adecuados dosajes más altos o más bajos, dosajes que también pertenecen a la invención. Según la práctica habitual, el dosaje adecuado para cada paciente está determinado por el médico según el modo de administración, la edad, el peso y la respuesta de dicho paciente.

Las composiciones mencionadas también pueden contener otros productos activos tales como, por ejemplo, broncodilatadores, antitusivos, antihistamínicos, antiinflamatorios, antieméticos, agentes de quimioterapia.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de los compuestos de fórmula (I), o de una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente

aceptables para la preparación de medicamentos destinados a tratar todo tipo de patología donde la sustancia P y los receptores NK_1 humanos están implicados.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de los compuestos de fórmula (I) o de una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamentos destinados a tratar las patologías del sistema respiratorio, gastrointestinal, urinario, inmunitario, cardiovascular o del sistema nervioso central, así como el dolor, la migraña, las inflamaciones, las náuseas y los vómitos, las enfermedades de la piel.

Por ejemplo y de manera no limitativa, los compuestos de fórmula (I) son útiles:

- como analgésico, en particular en el tratamiento de dolores traumáticos tales como los dolores postoperatorios; de la neuralgia del plexo braquial; de dolores crónicos tales como los dolores artríticos causados por la osteoartritis, la artritis reumatoidea o la artritis psoriática; de dolores neuropáticos tales como la neuralgia postherpética, la neuralgia del trigémino, la neuralgia segmental o intercostal, la fibromialgia, la causalgia, la neuropatía periférica, la neuropatía diabética, las neuropatías inducidas por una quimioterapia, las neuropatías relacionadas con el SIDA, la neuralgia occipital, la neuralgia geniculada, la neuralgia

glosofaríngea; de dolores de la ilusión de los amputados; de diversas formas de dolor de cabeza tal como la migraña crónica o aguda, de dolor temporomandibular, de dolor del seno maxilar, del neuralgismo facial, de odontalgia; de dolor del paciente afectado de cáncer; de dolor de origen visceral; de dolor gastrointestinal; de dolor debido a la compresión nerviosa; de dolores debidos a la práctica intensiva de un deporte; de la dismenorrea; de dolor menstrual; de dolor debido a una meningitis, a una aracnoiditis; de dolor muscoesquelético; de dolores lumbares debidos a una estenosis espinal, a un disco prolabado, a una ciática; de dolor de anginas; de dolores causados por una espondilitis anquilosante; de dolores asociados a la gota; de dolores asociados a las quemaduras, a la cicatrización, a una dermatosis pruriginosa; de dolor talámico;

- como antiinflamatorio, en particular para tratar las inflamaciones en el asma, la gripe, las bronquitis crónicas, la tos, las alergias, el broncoespasmo y la artritis reumatoidea; las enfermedades inflamatorias del sistema gastrointestinal, por ejemplo la enfermedad de Crohn, las colitis ulcerativas, las pancreatitis, las gastritis, la inflamación de los intestinos, los trastornos causados por los antiinflamatorios no esteroideos, los efectos inflamatorios y secretorios debidos a las infecciones bacterianas, por ejemplo al Clostridium difícil; las enfermedades inflamatorias

de la piel, por ejemplo el herpes y el eccema; las enfermedades inflamatorias de la vejiga tales como la cistitis y la incontinencia; las inflamaciones oftálmicas tales como la conjuntivitis, la vitreorretinopatía; las inflamaciones dentarias tales como la gingivitis y periodontitis;

- en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, en particular de la piel como la urticaria, las dermatitis de contacto, las dermatitis atópicas y enfermedades respiratorias como las rinitis;

- en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central, en particular de las psicosis tales como la esquizofrenia, la manía y la demencia; desórdenes congnitivos tal como la enfermedad de Alzheimer, la ansiedad, la demencia asociada con el SIDA; de las neuropatías diabéticas; de la depresión; de la enfermedad de Parkinson; de la dependencia a las drogas; de los abusos de sustancias; de los trastornos de la vigilia, del sueño, del ritmo circadiano, del humor, de la epilepsia; del síndrome de Down; de la corea de Huntington; de los desórdenes somáticos asociados con el estrés; de las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Pick, la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob; de los desórdenes asociados con el pánico, la fobia, el estrés;

- como miorrelajante y antiespasmódico;

- en el tratamiento de las náuseas y vómitos agudos o retardados y anticipados, por ejemplo las náuseas y vómitos

A45
144

inducidos por drogas, como los agentes utilizados en quimioterapia en el curso de un cáncer; por terapias por rayos durante irradiaciones del tórax o del abdomen en el tratamiento del cáncer, de carcinoidosis; por ingestión de veneno; por toxinas causadas por desórdenes metabólicos o infecciosos como las gastritis, o producidas durante infección gastrointestinal bacteriana o viral; en un embarazo; en trastornos vestibulares tales como el mal de los transportes, los vértigos, el síndrome de Ménière; en enfermedades postoperatorias; las náuseas y vómitos inducidos por diálisis, por las prostaglandinas; por obstrucciones gastrointestinales; en la motilidad gastrointestinal reducida; en dolores viscerales por infarto del miocardio o peritonitis; en la migraña; en el mal de altitud; por ingestión de analgésicos opiáceos como la morfina; en el reflujo gastroesofágeo; en la ingestión ácida o de sobreconsumo de comida o bebida, en la acidez o agrura gástrica, regurgitación, quemazón de estómago, por ejemplo episódicas, nocturnas o inducidas por una comida y dispepsia;

- en el tratamiento de las enfermedades del sistema gastrointestinal tales como el síndrome del cólon irritable, las úlceras gástricas y duodenales, las úlceras esofágicas, las diarreas, las hipersecreciones, los linfomas, las gastritis, los reflujos gastroesofágicos, la incontinencia fecal, la enfermedad de Hirschsprung;
- en el tratamiento de las enfermedades de la piel tales como

la psoriasis, los pruritos, las quemaduras, sobre todo producidos por el sol;

- en el tratamiento de las enfermedades del sistema cardiovascular tales como la hipertensión, los aspectos vasculares de la migraña, los edemas, la trombosis, la angina de pecho, los espasmos vasculares, las enfermedades circulatorias provocadas por una vasodilatación, la enfermedad de Raynaud, las fibrosis, las enfermedades del colágeno, la artereoesclerosis;

- en el tratamiento del cáncer de pulmón de pequeñas células; de los tumores cerebrales;

- las enfermedades de desmielinación tales como la esclerosis en placas o la esclerosis lateral amiotrófica;

- en el tratamiento de las enfermedades del sistema inmunitario asociadas con la supresión o la estimulación de las funciones de las células inmunes, por ejemplo la artritis reumatoidea, la psoriasis, la enfermedad de Crohn, la diabetes, el lupus, las reacciones de rechazo luego de un transplante;

- en el tratamiento de los trastornos de la micción, en particular la polaquiuria;

- en el tratamiento de la reticulosis histiocitaria como en los tejidos linfáticos;

- como anorexígeno;

- en el tratamiento del enfisema; del síndrome de Reiter; de las hemorroides;

- en el tratamiento de los trastornos oculares tales como el glaucoma, la hipertensión ocular, la miosis, el exceso de lágrimas;
- en el tratamiento o la prevención de un ataque, de la epilepsia, de los traumatismos de la cabeza, de los traumatismos del cordón espinal, de las lesiones isquémicas cerebrales producidas por un ataque o una oclusión vascular;
- en el tratamiento de los trastornos de la frecuencia y del ritmo cardíaco, en particular los ocasionados por el dolor o el estrés;
- en el tratamiento de las pieles sensibles y para prevenir o combatir las irritaciones de la piel o de las mucosas, la caspa, los eritemas o los pruritos;
- en el tratamiento de los trastornos neurológicos de la piel tales como líquenes, prurigos, toxidermias pruriginosas, pruritos severos de origen neurógeno;
- en el tratamiento de las úlceras y de toda clase de enfermedades provocadas por Helicobacter Pylori o una bacteria ureasa positiva gram negativa;
- en el tratamiento de las enfermedades provocadas por la angiogénesis o en las cuales la angiogénesis es un síntoma;
- en el tratamiento de las algias oculares y/o palpebrales y/o las disestesias oculares o palpebrales;
- como antiperspirante.

La presente invención incluye también un método para

tratar dichas afecciones en las dosis indicadas anteriormente.

En las Preparaciones y en los Ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

DCM: diclorometano

THF: tetrahidrofurano

éter clorhídrico: solución saturada de ácido clorhídrico en el éter

BOP: benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluoro fosfato

F: punto de fusión

TA: temperatura ambiente

sílice H: gel de sílice 60H comercializado por Merck (DARMSTAD).

Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (RMN ^1H) son registrados a 200 MHz en DMSO-d_6, utilizando el tetrametilsilano (TMS) como referencia. Los desplazamientos químicos δ se indican en partes por millón (ppm).

s: singlete; se: singlete extendido; t: triplete; qd: cuadruplete.

PREPARACIÓN 1

3-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)piperidina, isómero (-), compuesto de fórmula (II*, E=H).

La preparación de este compuesto está descripta en la

solicitud de patente EP-A-0 591 040.

PREPARACIÓN 2.1

Acido 3,5-diclorofenilacético.

(III): R_1 = Cl.

A) Cloruro de 3,5-diclorobencilo.

A una solución de 14,5 g de alcohol 3,5-diclorobencílico en 150 ml de cloroformo, se agrega por goteo a TA una solución de 12,5 g de cloruro de tionilo en 20 ml de cloroformo, luego se calienta a 40-50°C durante 8 horas y se deja una noche bajo agitación a TA. Se concentra al vacío y se obtienen 16 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

B) 3,5-Diclorofenilacetonitrilo.

A una solución de 16 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de EtOH, se agrega una solución de 6,5 g de cianuro de potasio en 50 ml de agua y se calienta hasta el reflujo durante 4 horas. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre sílice H eluyendo con la mezcla heptano/tolueno (50/50; v/v), luego con tolueno. Se obtienen 7 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

C) Acido 3,5-diclorofenilacético.

A una solución de 7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de EtOH se agrega una solución de 8,4 g de KOH en 10 ml de agua, luego se calienta hasta el reflujo

durante 5 horas. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con agua, se lava la fase acuosa con éter, se acidifica la fase acuosa con pH = 1 agregando HCl concentrado y se deja una noche bajo agitación a TA. Se orea el producto cristalizado formado, se lo lava con agua y se lo seca al vacío a 60°C. Se obtienen 7 g del producto esperado, F = 112-114,5°C.

PREPARACIÓN 2.2

Acido 3,5-dietilfenilacético.

(III): R_1 = Et.

A) 3,5-Dietilbromobenceno.

Se enfría a -5°C una mezcla de 20 g de 4-bromo-2,6-dietilanilina, 160 ml de ácido acético, 100 ml de una solución de HCl concentrada, 30 ml de agua y 100 ml de EtOH, se agrega por goteo una solución de 6,6 g de nitrito de sodio en 25 ml de agua y se deja 30 minutos bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre 170 ml de H_3PO_2 al 50% enfriada a 0°C, se deja 2 horas bajo agitación a 0°C, luego 48 horas a TA. Se extrae la mezcla reactiva con éter, se lava la fase orgánica con agua, con una solución de NaOH 1N, con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano. Se obtienen 18 g del producto esperado.

B) 3,5-Dietilbenzonitrilo.

Se calienta durante 15 horas hasta el reflujo una mezcla de 24,7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 12

g de cianuro cuproso en 70 ml de DMF. Luego de enfriar a TA, se vierte la mezcla reactiva sobre 50 ml de agua y se deja bajo agitación a TA hasta formar una goma. Se enfría la mezcla con baño de hielo, se agregan 150 ml de etilendiamina y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se extrae la mezcla con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt (95/5; v/v). Se obtienen 12 g del producto esperado.

C) Acido 3,5-dietilbenzoico.

A una solución de 12 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 60 ml de EtOH, se agrega una solución de 22 g de KOH en 15 ml de agua y se calienta hasta el reflujo durante 24 horas. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se extrae el residuo con agua, se lava la fase acuosa con éter, se acidifica la fase acuosa con pH = 2 agregando HCl concentrada, se orea el precipitado formado, se lo lava con agua y se lo seca al vacío. Se obtienen 13 g del producto esperado.

D) Ester metílico del ácido 3,5-dietilbenzoico.

Se calienta hasta el reflujo durante 48 horas una mezcla de 13 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 90 ml de MeOH y 10 gotas de H_2SO_4. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con agua, se neutraliza agregando una solución al 10% de $NaHCO_3$, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con una solución de $NaHCO_3$ al 10%, con

agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 12 g del producto esperado.

E) Alcohol 3,5-dietilbencílico.

Se enfría a 0°C una suspensión de 2,5 g de hidruro de aluminio y de litio en 50 ml de THF, se agrega por goteo una solución de 12 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de THF y se deja 30 minutos bajo agitación. Se hidroliza la mezcla reactiva agregando 2,5 ml de agua, 2,5 ml de NaOH 4N y 7,5 ml de agua. Se filtran las sales minerales y se concentra al vacío el filtrado. Se obtienen 10,9 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

F) Metansulfonato de 3,5-dietilbencilo.

A una solución de 10,9 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 7,4 g de trietilamina en 100 ml de DCM, se agrega por goteo a TA una solución de 8,4 g de cloruro de metansulfonilo en 50 ml de DCM y se deja 30 minutos bajo agitación. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 16 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

G) 3,5-Dietilfenilacetonitrilo.

A una solución de 16 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 100 ml de DMF, se agrega una solución de 5,15 g de cianuro de potasio en 20 ml de agua y se caliente a 80°C

durante 1 hora. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM. Se obtienen 3 g del producto esperado.

H) Acido 3,5-dietilfenilacético.

A una solución de 3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de EtOH, se agrega una solución de 7,8 g de KOH en 10 ml de agua, luego se calienta hasta el reflujo durante 5 horas. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con agua, se lava la fase acuosa con éter, se acidifica la fase acuosa con pH = 1 agregando HCl concentrado y se deja una noche bajo agitación a TA. Se orea el producto cristalizado formado, se lo lava con agua y se lo seca al vacío. Se obtienen 2,5 g del producto esperado.

RMN ^1H: δ (ppm) : 1,1 : t : 6H :2,4 : qd : 4H : 3,4 : s : 2H; 6,8 : m : 3H : 12,2 : se : 1H.

PREPARACIÓN 3.1

Clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)isobutiramida.

(VII),HCl:X=-CH-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$.

|

A) 2-Metil-2-(piridin-4-il)propionitrilo.

Se enfría a 0°C una mezcla de 3 g de clorhidrato de piridin-4-ilacetonitrilo en 50 ml de DMF, se agregan en pequeñas porciones 2,6 g de hidruro de sodio al 60% en el

aceite y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se enfría la mezcla reactiva al baño de hielo, se agrega por goteo 6 g de yoduro de metilo y se deja una noche bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre una mezcla agua/hielo, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con la mezcla DCM/MeOH (98/2; v/v). Se obtienen 2,39 g del producto esperado en forma de aceite que cristaliza.

B) Clorhidrato de 2-(piridin-4-il)isobutiramida.

Se calienta a 100°C durante 15 minutos una mezcla de 2,39 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 10 ml de una solución de H_2SO_4 concentrado. Se enfría la mezcla reactiva a TA, se agregan 50 g de hielo, se alcaliniza a pH = 14 agregando una solución de NaOH concentrada, se filtran las sales minerales, se extrae el filtrado con AcOEt, luego con DCM, se secan las fases orgánicas unidas en $MgSO_4$, se filtra y se evaporan al vacío los solventes (F = 134°C, base). Se disuelve el producto obtenido en la acetona, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico y se orea el precipitado formado. Se obtienen 2,9 g del producto esperado.

C) Clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)isobutiramida.

Se hidrogena durante 3 días, a 60°C, bajo una presión de 60 bars una mezcla de 2,9 g del compuesto obtenido en la etapa

precedente, 1 g de PtO_2 y 50 ml de MeOH. Se filtra el catalizador sobre Célite®, se lava con MeOH y se concentra al vacío el filtrado. Se retoma el residuo en el acetonitrilo, se orea el precipitado formado, se lo lava con acetonitrilo, luego con éter. Se obtienen 2,5 g del producto esperado, F) 260°C.

PREPARACIÓN 3.2

Diclorhidrato de 2-(piperacin-1-il)isobutiramida.

(VII),2HCl:X=-N-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$.

A) 2-(4-Bencilpiperacin-1-il)-2-metilpropionitrilo.

Se mezclan 4,5 ml de acetona, 20 g de $MgSO_4$ seco, 10 g de N,N-dimetilacetamida, 10 g de 1-bencilpiperacina y 9,5 ml de 2-hidroxiisobutironitrilo y se calienta a 45°C durante 48 horas bajo fuerte agitación. Se vierte la mezcla reactiva sobre hielo y se deja 30 minutos bajo agitación. Se extrae la mezcla con éter, se lava varias veces la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 13 g del producto esperado.

B) Diclorhidrato de 2-(4-bencilpiperacin-1-il)isobutiramida.

Se calienta rápidamente a 110°C durante 30 minutos una mezcla de 13 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 130 ml de una solución de H_2SO_4 al 90%. Luego de enfriar a TA, se vierte la mezcla reactiva sobre hielo, se alcaliniza a pH = 10 agregando una solución de NH_4OH concentrada y se orea el producto cristalizado formado. Se disuelve el producto en

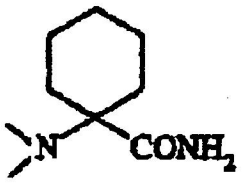
DCM, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío el solvente. Se retoma el producto en el éter clorhídrico y se orea el precipitado formado. Se obtienen 9,5 g del producto esperado.

C) Diclorhidrato de 2-(piperacin-1-il)isobutiramida.

Se hidrogena durante una noche, a TA y a presión atmosférica, una mezcla de 1,3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,18 g de Paladio sobre carbón al 10% en 30 ml de EtOH 95. Se filtra el catalizador sobre Célite® y se concentra al vacío el filtrado. Se obtiene 0,6 g del producto esperado.

PREPARACIÓN 3.3

Diclorhidrato de 1-(piperacin-1-il)ciclohexanocarboxamida.

(VII),2HCl:X = 

A) 1-(4-Bencilpiperacin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo.

Se mezclan 5,7 g de ciclohexanona, 20 g de $MgSO_4$ seco, 10 g de N,N-dimetilacetamida, 10 g de 1-bencilpiperacina y 9,5 ml de 2-hidroxiisobutironitrilo y se calienta a 45°C durante 48 horas bajo fuerte agitación. Se vierte la mezcla reactiva sobre hielo y se deja 30 minutos bajo agitación. Se extrae la mezcla con éter, se lava varias veces la fase orgánica con agua, se

seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 15 g del producto esperado.

B) Diclorhidrato de 1-(4-bencilpiperacin-1-il)ciclohexano carboxamida.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa B de la Preparación 3.2 a partir de 15 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 50 ml de una solución de H_2SO_4 al 90%. Se obtienen 5,5 g del producto esperado.

C) Diclorhidrato de 1-(piperacin-1-il)ciclohexanocarboxamida.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa C de la Preparación 3.2 a partir de 2,3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,3 g de paladio sobre carbón al 10% en 30 ml de EtOH 95. Se obtiene 1,6 g del producto esperado.

PREPARACIÓN 3.4

Diformato de N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il)isobutiramida.

(VII), $2HCO_2H$:X=-N-C$(CH_3)_2$-CON(Me)$_2$.

|

A) N,N-dimetil-2-(4-bencilpiperacin-1-il)isobutiramida.

A una mezcla de 2,6 g de compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 3.2 (base libre) en 50 ml de THF anhidro, se agrega por porciones 1,44 g de hidruro de sodio al 60% en el aceite. Se agrega luego por goteo 1,3 ml de yoduro de metilo y se deja 4 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla

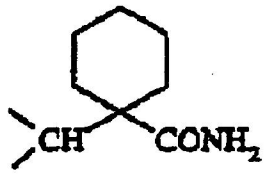
reactiva en el agua, se extrae con éter, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evaporan al vacío los solventes. Se obtiene 1,8 g del producto esperado.

B) Diformato de N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il)isobutiramida.

A una solución de 1,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 30 ml de MeOH, se agregan 2 g de formiato de amonio, 0,5 g de paladio sobre carbón al 5% y se deja 4 horas bajo agitación a TA. Se filtra el catalizador sobre Célite® y se concentra al vacío el filtrado. Se retoma el residuo en AcOEt, se orea el precipitado formado, se lo lava con AcOEt y se lo seca. Se obtiene 1,2 g del producto esperado.

PREPARACIÓN 3.5

Clorhidrato de 1-(piperidin-4-il)ciclohexanocarboxamida.

(VIII),HCl:X= 

A) 1-(Piridin-4-il)ciclohexanocarbonitrilo.

Se enfría a 0°C una mezcla de 3 g de clorhidrato de piridin-4-ilacetonitrilo en 50 ml de DMF, se agrega en pequeñas porciones 2,6 g de hidruro de sodio al 60% en el aceite y se deja 1 hora 30 minutos bajo agitación a TA. Se enfría la mezcla reactiva al baño de hielo, se agrega por goteo 2,7 ml de 1,5-dibromopentano y se deja 48 horas bajo agitación a TA. Se

vierte la mezcla reactiva sobre una solución saturada de NH_4Cl, se extrae con éter, se lava tres veces la fase orgánica con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con la mezcla DCM/MeOH (98/2; v/v). Se obtienen 2,5 g del producto esperado, F = 79°C.

B) Clorhidrato de 1-(piridin-4-il)ciclohexanocarboxamida.

Se calienta a 100°C durante 15 minutos una mezcla de 2,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 15 ml de una solución de H_2SO_4 concentrada. Se enfría la mezcla reactiva a TA, se la vierte sobre hielo, se alcaliniza a pH = 14 agregando una solución de NaOH concentrada, se orea el precipitado formado, se lo lava y se lo seca. Se disuelve el producto obtenido en la acetona, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico, se deja 30 minutos bajo agitación a TA y se orea el precipitado formado. Se obtienen 3 g del producto esperado, F = 224°C (dec.).

C) Clorhidrato de 1-(piperidin-4-il)ciclohexanocarboxamida.

Se hidrogena durante 3 días a 60°C, bajo una presión de 80 bars, una mezcla de 2,9 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,5 g de PtO_2 y 50 ml de MeOH. Se filtra el catalizador sobre Célite® y se concentra al vacío el filtrado. Se retoma el residuo en el acetonitrilo, se deja 1 hora bajo agitación a TA y se orea el precipitado formado. Se obtienen 2,7 g del producto esperado, F = 235°C.

460
159

EJEMPLO 1

Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, monohidrato, isómero (-).

A) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1-[2-(3,5-dimetil fenil)acetil]piperidina, isómero único.

A una mezcla de 2,0 g de ácido 3,5-dimetilfenilacético en 100 ml de DCM, se agrega a TA 2,3 ml de trietilamina, luego 3 g del compuesto obtenido en la Preparación 1 y 5,3 g de BOP y se deja 1 hora bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se extrae el residuo con éter, se lava la fase orgánica con agua, con una solución de HCl 2N, con agua, con una solución al 10% de NaOH en el agua, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío el filtrado. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con la mezcla DCM/MeOH (98/2; v/v). Se obtienen 3,9 g del producto esperado que es utilizado tal cual en la etapa siguiente.

B) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(formiletil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil) acetil]piperidina, isómero único.

Se enfría a -70°C, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 0,25 ml de cloruro de oxalilo en 3 ml de DCM, se agrega por goteo una solución de 0,35 ml de DMSO en 3 ml de DCM, luego una solución de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml de DCM y se deja 15 minutos bajo agitación a -50°C. Se agrega luego 0,9 ml de trietilamina y se

deja bajo agitación para que retome TA. Se lava la mezcla reactiva con agua, con una solución de HCl 1N, con una solución al 10% de $NaHCO_3$, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío el filtrado. Se obtiene 0,5 g del producto esperado que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

C) Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbomoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, monohidrato, isómero (-).

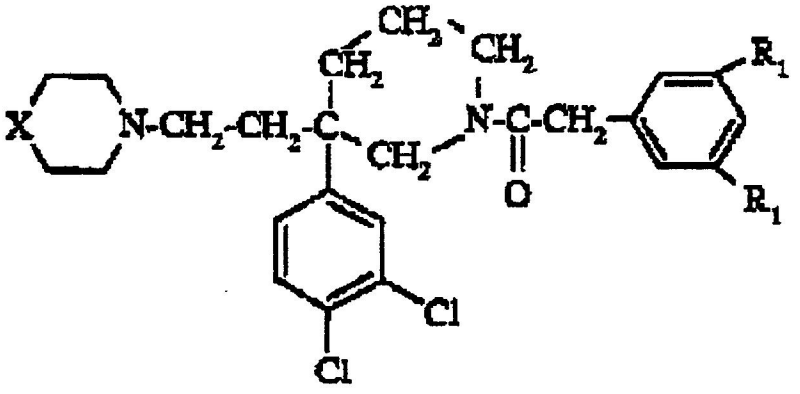
A una solución de 0,24 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.1 (base libre) en 3 ml de MeOH, se agrega a TA y bajo atmósfera de nitrógeno, 0,08 ml de ácido acético, luego una solución de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml de MeOH. Luego de 5 minutos, se agrega 0,08 g de cianoborohidruro de sodio y se deja una noche bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre una solución al 10% de NaHCO3 en el agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío el filtrado. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1: v/v) a (90/10; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se acidifica hasta pH = 1 agregando éter clorhídrico y se concentra al vacío. Se obtiene 0,5 g del producto esperado luego de trituración en el éter, escurrimiento y secado al vacío.

α^{20}_D = -27,7° (c = 1; MeOH).

RMN ^1H : δ (ppm) : 0,7 a 1,2 : se : 6H ; 1,2 a 2,4 : m : 16H ; 2,5 a 4,8 : m : 12H ; 6,5 a 8,0 : m : 8H ; 10,2 : se : 1H.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



(Ia)

en la cual:

- X representa un grupo $R_2-\overset{/}{\underset{\backslash}{N}}$; un grupo $R_2-\overset{/}{\underset{\backslash}{CH}}$;
- R_1 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un (C_1-C_3)alquilo o un trifluorometilo;
- R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$;
- R_3 y R_4 representan el mismo radical elegido entre un metilo, un etilo, un n-propilo o un n-butilo;
- o bien R_3 y R_4 juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados constituyen un (C_3-C_6)cicloalquilo;
- R_5 y R_6 representan cada uno independientemente un hidrógeno; un (C_1-C_3)alquilo;
- o bien R_5 y R_6 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están

enlazados constituyen un radical heterocíclico elegido entre el acetidin-1-ilo, el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo, el tiomorfolin-4-ilo o el perhidroacepin-1-ilo; así como sus sales eventuales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual los sustituyentes R_1 representan un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X representa un grupo $R_2-N<$ en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R_3 y R_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo.

5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R_5 y R_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo.

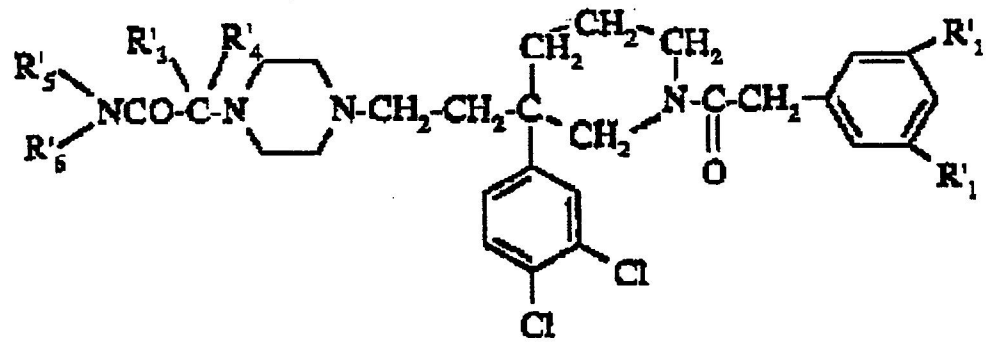
6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X representa un grupo $R_2-CH<$ en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual R_3 y R_4 representan cada uno metilo o bien, junto con el átomo al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo.

8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el

cual R_5 y R_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo.

9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:



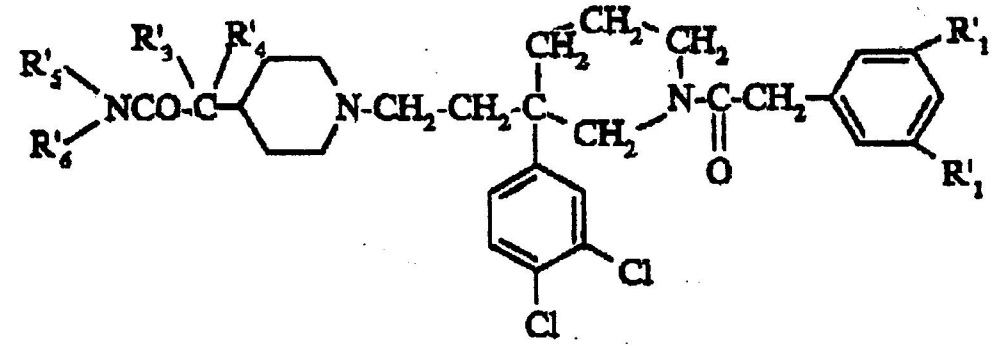
(I')

en la cual:

- R'_1 representa un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo;
- R'_3 y R'_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo;
- R'_5 y R'_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo;

y sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:



(I')

en la cual:

- R'_1 representa un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo;
- R'_3 y R'_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo;
- R'_5 y R'_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo;

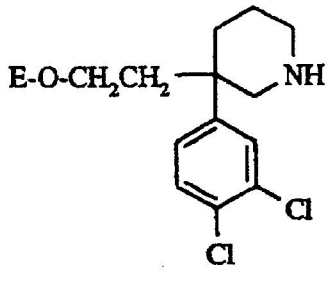
y sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

11. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 de fórmula (I), (I´), (I´´) bajo forma ópticamente pura.

12. La 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, isómero (-), sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos.

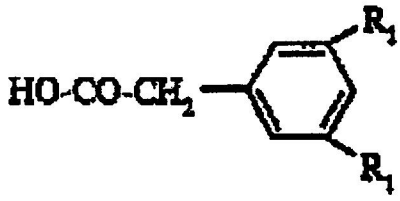
13. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, de sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos, caracterizado porque:

1a) se trata un compuesto de fórmula:



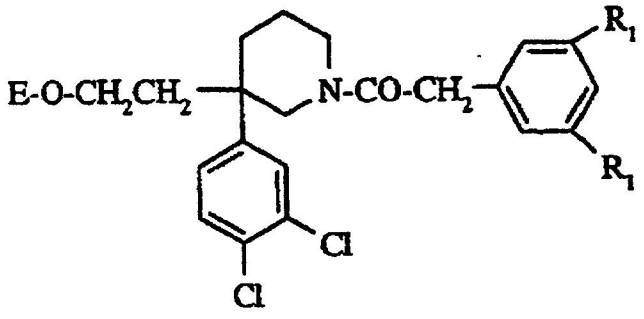
(II)

en la cual E representa el hidrógeno o un grupo O-protector, con un derivado funcional de un ácido de fórmula:



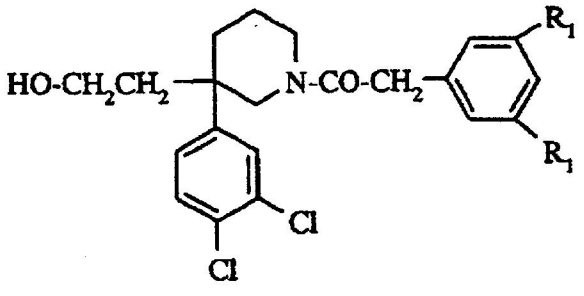
(III)

en la cual R_1 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula:



(IV) ;

2a) eventualmente, cuando E representa un grupo protector, se lo elimina por acción de un ácido o de una base, para obtener el alcohol de fórmula:



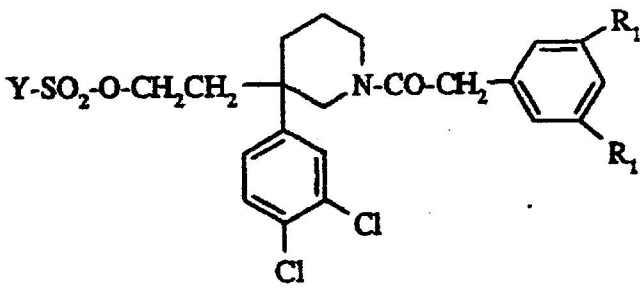
(IV, E = H) ;

3a) se trata el alcohol obtenido en la etapa 1a) o en la etapa

2a) de fórmula (IV, E = H) con un compuesto de fórmula:

$$Y\text{-}SO_2\text{-}Cl \quad (V)$$

en la cual Y representa un grupo metilo, fenilo, tolilo, trifluorometilo, para obtener un compuesto de fórmula:



(VI) ;

4a) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula:



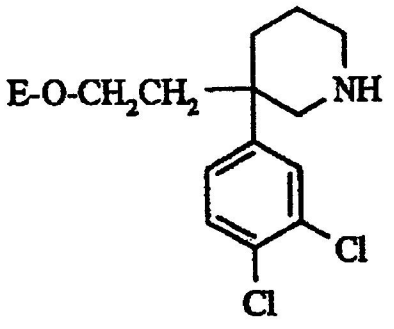
(VII)

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;

5a) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

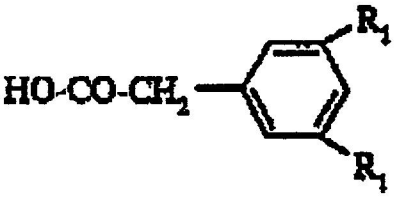
14. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, de sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos, caracterizado porque:

1b) se trata el compuesto de fórmula:



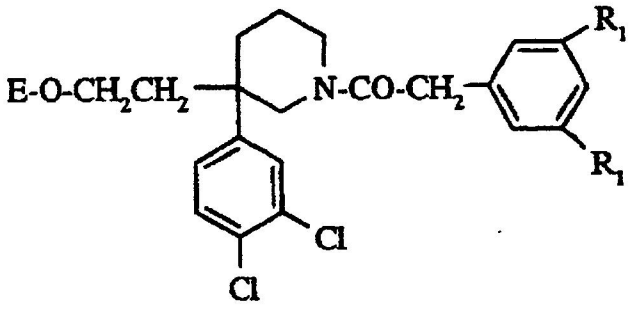
(II)

en la cual E representa el hidrógeno o un grupo O-protector, con un derivado funcional de un ácido de fórmula:



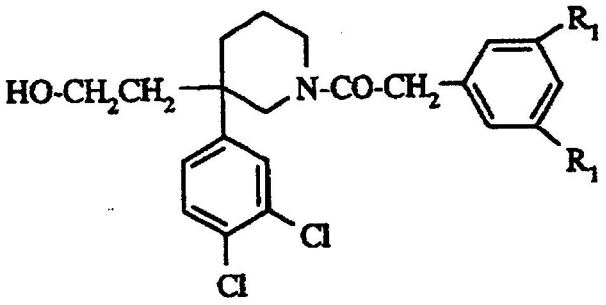
(III)

en la cual R_1 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula:



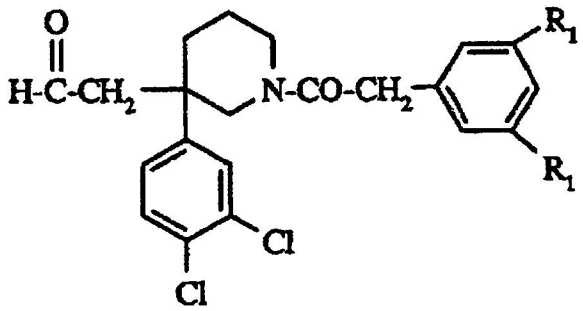
(IV) ;

eventualmente, cuando E representa un grupo protector, se lo elimina por acción de un ácido o de una base, para obtener el alcohol de fórmula:



(IV, E = H) ;

2b) se oxida el compuesto de fórmula (IV, E = H) así obtenido para preparar un compuesto de fórmula:



(VIII) ;

3b) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula:



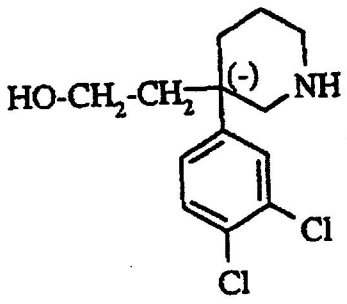
(VII)

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, en presencia de un ácido, luego se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor;

4b) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

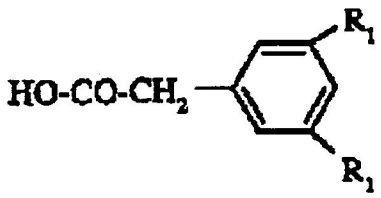
15. Procedimiento estereoespecífico para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, con la configuración (S), de sus sales, de sus solvatos y/o hidratos, caracterizado porque:

1d) se trata el isómero (-) de un compuesto de fórmula:



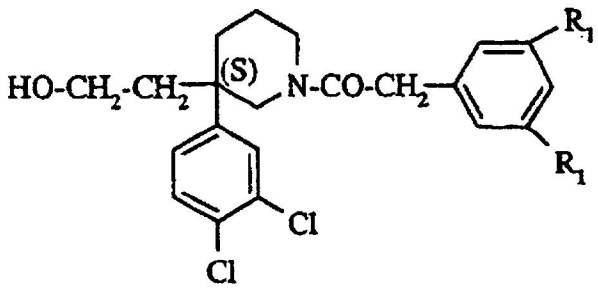
(II*, E=H)

con un derivado funcional del ácido de fórmula:



(III)

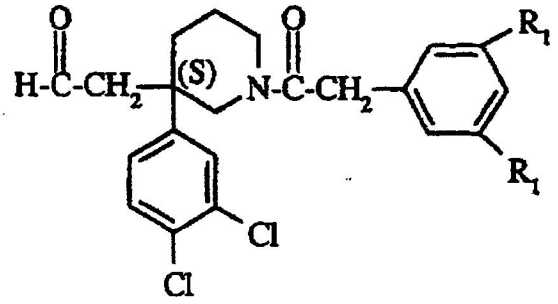
para obtener un compuesto de fórmula:



(IV*, E=H);

2d) se oxida el compuesto de fórmula (IV*) para obtener un

compuesto de fórmula:



(VIII*) ;

3d) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VIII*) con un compuesto de fórmula:



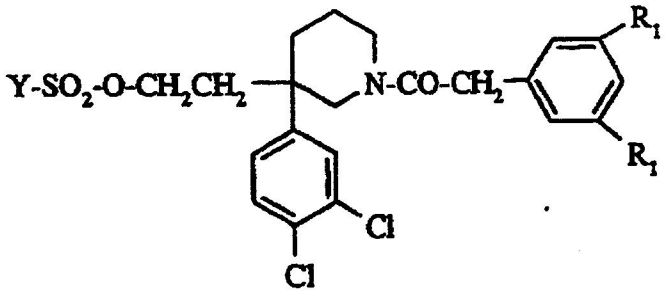
(VII) ;

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1,

en presencia de un ácido, luego de lo cual se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor;

4d) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

16. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, de sus sales, sus solvatos y/o hidratos, caracterizado porque:se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(VI) ;

en la cual:

- Y representa un grupo metilo, fenilo, tolilo o trifluorometilo;
- R_1 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un (C_1-C_3)alquilo o un trifluorometilo;

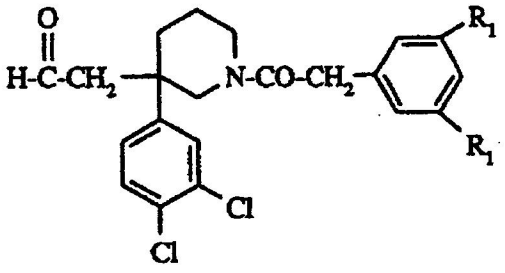
con un compuesto de fórmula:



(VII) ;

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

17. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, de sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos, caracterizado porque: se hace reaccionar el compuesto de fórmula:



(VIII) ;

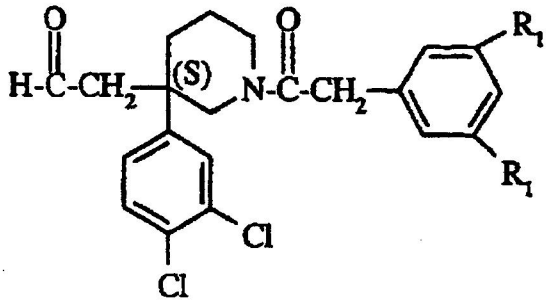
en la cual R_1 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula:



(VII) ;

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, en presencia de un ácido, luego de lo cual se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

18. Procedimiento estereoespecífico para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, con la configuración (S), de sus sales, de sus solvatos y/o hidratos, caracterizado porque:
se hace reaccionar el compuesto de fórmula:



(VIII*) ;

en la cual R_1 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula:



(VII) ;

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, en presencia de un ácido, luego de lo cual se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor y eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

19. Composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

20. Utilización de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o de una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación

de medicamentos destinados a tratar toda clase de patología donde la Sustancia P y los receptores NK_1 humanos están implicados.

21. Utilización de acuerdo con la reivindicación 20, para la preparación de medicamentos destinados a tratar las patologías del sistema respiratorio, gastrointestinal, urinario, inmunitario, cardiovascular, del sistema nervioso central, así como el dolor, la migraña, las inflamaciones, las náuseas y los vómitos, las enfermedades de la piel.

R E P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

1276
175

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 03 FEV. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE
SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

ETABLISSEMENT PUBLIC NATIONAL CREE PAR LA LOI N° 51-444 DU 19 AVRIL 1951

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITE

Code de la propriété intellectuelle-Livre VI

cerfa N° 55 -1328

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

477
176

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprime est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES 10 02 99

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 99 01593

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT 99

DATE DE DÉPÔT 10 FEV. 1999

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

SANOFI-SYNTHELABO
Département brevets
174-181, Avenue de France
75635 PARIS CEDEX 13

n°du pouvoir permanent références du correspondant téléphone

PG 06744 IVD001113BN1 AMS 0467106381

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire ☐ demande initiale

☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen

☐ brevet d'invention ☐ certificat d'utilité n° date

Établissement du rapport de recherche ☒ différé ☐ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

"Nouveaux dérivés de pipéridine, procédé pour leur obtention et compositions pharmaceutiques les contenant"

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

SANOFI

Forme juridique

S.A.

Nationalité (s) Française

Adresse (s) complète (s) Pays

174-180, Avenue de France, 75635 PARIS CEDEX 13 FR

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs ☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES ☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine	numéro	date de dépôt	nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° date n° date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

A M Segretain

Anne-Marie SEGRETAIN

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

72

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITE

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR
(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS IVD001113BN1 AMS

26bis, rue de Saint-Pétersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

9901593

TITRE DE L'INVENTION :

"Nouveaux dérivés de pipéridine, procédé pour leur obtention et compositions pharmaceutiques les contenant".

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

SANOFI
174-180, Avenue de France, 75635 PARIS CEDEX 13

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

Jean-Philippe DUCOUX
272, rue des Eucalyptus - 34090 MONTPELLIER

Xavier EMONDS-ALT
La Balajade - 34980 COMBAILLAUX

Patrick GUEULE
6, rue des Amandiers - 34820 TEYRAN

Vincenzo PROIETTO
1, Cour de Merle - 34680 SAINT GEORGES D'ORQUES

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Montpellier, le 8 février 1999

A.M. SEGRETAIN

BA 113/271196

178
177

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de pipéridine, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant en tant que principe actif.

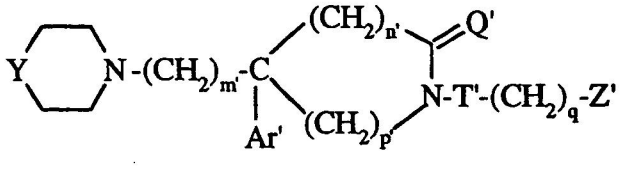
Plus particulièrement, la présente invention concerne de nouveaux dérivés de pipéridine à usage thérapeutique, dans les phénomènes pathologiques qui impliquent le système des tachykinines comme par exemple de manière non limitative : la douleur (L. Urban et al., TINS, 1994, 17, 432-438 ; L. Seguin et al., Pain, 1995, 61, 325-343 ; S. H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey), l'allergie et l'inflammation (S. H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey), les troubles gastro-intestinaux (P. Holzer and U. Holzer-Petsche, Phamacol. Ther., 1997, 73, 173-217 et 219-263), les troubles respiratoires (J. Mizrahi et al., Pharmacology, 1982, 25, 39-50 ; C. Advenier et al., Eur. Respir. J., 1997, 10, 1892-1906 ; C. Advenier and X. Emonds-Alt, Pulmonary Pharmacol., 1996, 9, 329-333), les troubles urinaires (S. H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey ; C. A. Maggi, Progress in Neurobiology, 1995, 45, 1-98), les troubles neurologiques, les troubles neuropsychiatriques (C. A. Maggi et al., J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93 ; M. Otsuka and K. Yoshioka, Physiol. Rev. 1993, 73, 229-308).

Dans les années récentes de nombreux travaux de recherche ont été effectués sur les tachykinines et leurs récepteurs. Les tachykinines sont distribuées à la fois dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique. Les récepteurs aux tachykinines ont été reconnus et sont classés en trois types : NK_1, NK_2, NK_3. La substance P (SP) est le ligand endogène des récepteurs NK_1, la neurokinine A (NK_A) celui des récepteurs NK_2 et la neurokinine B (NK_B), celui des récepteurs NK_3.

Les récepteurs NK_1, NK_2, NK_3 ont été mis en évidence chez différentes espèces.

Une revue de C. A. Maggi et al. (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93) et une revue de D. Regoli et al. (Pharmacol. Rev., 1994, 46, 551-599) font le point sur les récepteurs aux tachykinines et leurs antagonistes et exposent les études pharmacologiques et les applications en thérapeutique humaine.

De nombreux brevets ou demandes de brevet décrivent des composés actifs sur les récepteurs de tachykinines. Ainsi la demande de brevet européenne 0 512 901 concerne les composés de formule :

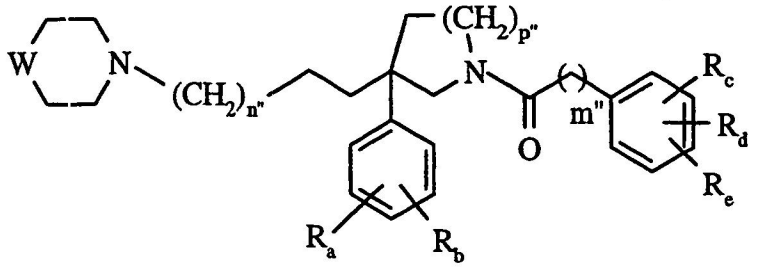


1

dans laquelle notamment :

- Q' représente un atome d'oxygène ou deux atomes d'hydrogène,
- T' = -C(O)- ou -CH_2-, et
- Y, Ar', Z', m', n', p' et q ont différentes valeurs.

La demande de brevet EP-0 714 891 concerne les composés de formule :



2

dans laquelle :

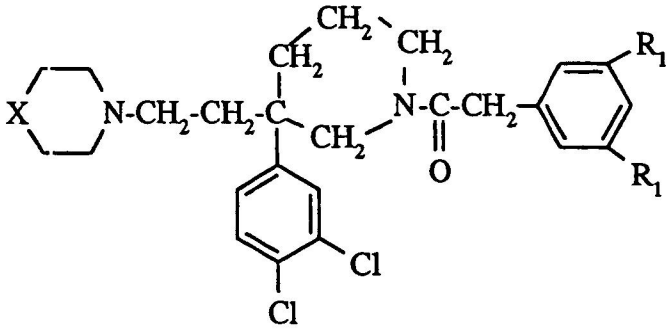
- p" est 1, 2 ou 3 ;
- m" et n" sont indépendamment 0 à 6 ;
- W, R_a, R_b, R_c, R_d et R_e ont différentes valeurs.

On a maintenant trouvé de nouveaux composés qui présentent une très forte affinité et une grande sélectivité pour les récepteurs NK_1 humains de la substance P et qui sont des antagonistes desdits récepteurs.

De plus, les composés selon la présente invention présentent une bonne biodisponibilité lorsqu'ils sont administrés par la voie orale.

Ces composés peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de toute pathologie où la substance P et les récepteurs NK_1 sont impliqués, notamment dans le traitement des pathologies des systèmes respiratoire, gastro-intestinal, urinaire, immunitaire, cardiovasculaire, nerveux central ainsi que dans le traitement de la douleur, de la migraine, des inflammations, des nausées et des vomissements, des maladies de la peau.

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



(I)

dans laquelle :

- X représente un groupe R_2-N< ; un groupe R_2-CH< ;
- R_1 représente un atome de chlore, un atome de brome, un (C_1-C_3)alkyle ou un trifluorométhyle ;
- R_2 représente un groupe -$CR_3R_4CONR_5R_6$;
- R_3 et R_4 représentent le même radical choisi parmi un méthyle, un éthyle, un n-propyle ou un n-butyle ;
- ou bien R_3 et R_4 ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un (C_3-C_6)cycloalkyle ;
- R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un (C_1-C_3)alkyle ;
- ou bien R_5 et R_6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi l'azétidin-1-yle, la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle, la morpholin-4-yle, la thiomorpholin-4-yle ou la perhydroazépin-1-yle ;

ainsi que leurs sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques, leurs solvats et/ou leurs hydrates.

Les composés de formule (I) selon l'invention comprennent aussi bien les isomères optiquement purs que leurs mélanges en proportions quelconques.

On peut former des sels des composés de formule (I). Ces sels comprennent aussi bien ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique ou l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide mandélique ou camphosulfonique, que ceux qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate, le succinate, le naphtalène-2 sulfonate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le benzènesulfonate, le paratoluènesulfonate.

Dans la présente description les groupes alkyles sont droits ou ramifiés.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle les substituants R_1 représentent un atome de chlore, un méthyle, un éthyle ou un trifluorométhyle.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle X représente un groupe R_2-N< dans lequel R_2 représente un groupe -$CR_3R_4CONR_5R_6$.

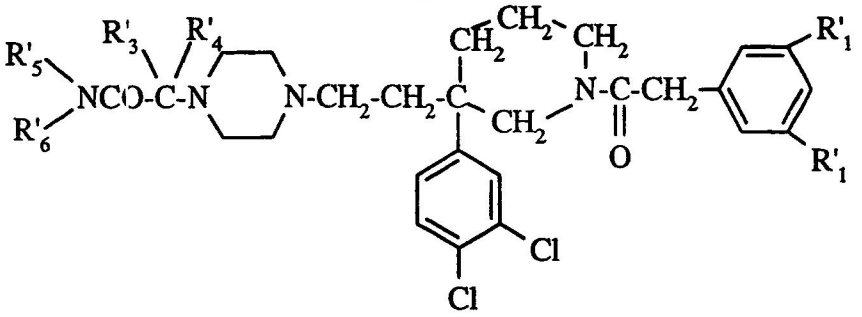
Particulièrement, on préfère les composés dans lesquels R_3 et R_4 représentent chacun un méthyle ou bien ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés,

constituent un cyclohexyle. Particulièrement, on préfère également les composés dans lesquels R_5 et R_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle X représente un groupe R_2-CH dans lequel R_2 représente un groupe $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

Particulièrement, on préfère les composés dans lesquels R_3 et R_4 représentent chacun un méthyle ou bien, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, constituent un cyclohexyle. Particulièrement, on préfère également les composés dans lesquels R_5 et R_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule :



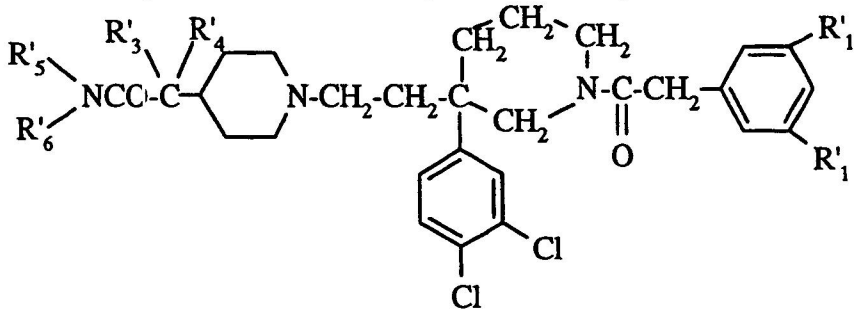
(I')

dans laquelle :

- R'_1 représente un atome de chlore, un méthyle, un éthyle ou un trifluorométhyle ;
- R'_3 et R'_4 représentent chacun un méthyle ou bien, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un cyclohexyle ;
- R'_5 et R'_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, leurs solvats et/ou leurs hydrates.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule :



(I")

dans laquelle :

- R'_1 représente un atome de chlore, un méthyle, un éthyle ou un trifluorométhyle ;
- R'_3 et R'_4 représentent chacun un méthyle ou bien, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, constituent un cyclohexyle ;
- R'_5 et R'_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, leurs solvats et/ou leurs hydrates.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I), (I'), (I") sous forme optiquement pure.

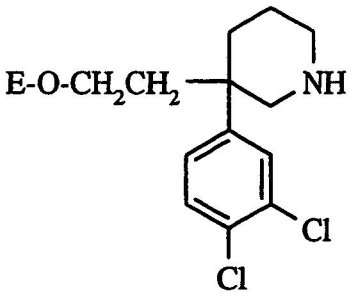
Le composé suivant :

- la 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, isomère (-) ;

ainsi que ses sels, ses solvats et/ou ses hydrates est plus particulièrement préféré.

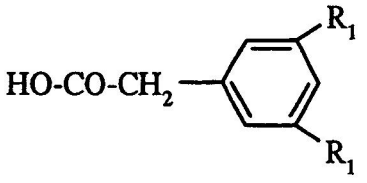
Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation des composés de formule (I), de leurs sels, leurs solvats et/ou leurs hydrates, caractérisé en ce que :

1a) on traite un composé de formule :



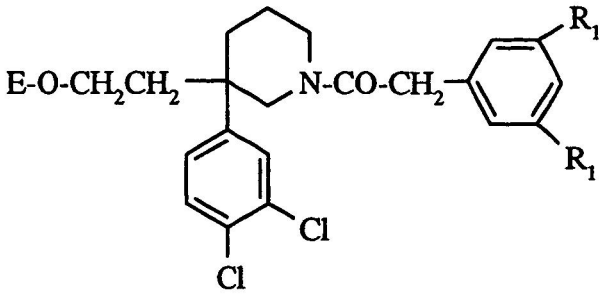
(II)

dans laquelle E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur, avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



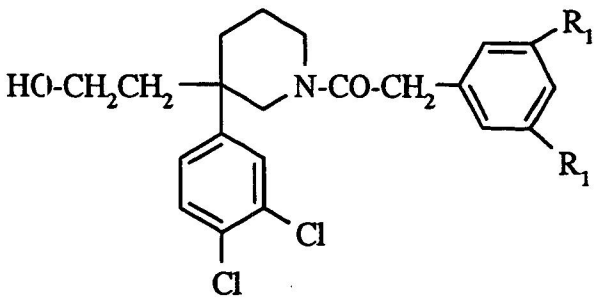
(III)

dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I), pour obtenir un composé de formule :



(IV) ;

2a) éventuellement, lorsque E représente un groupe protecteur, on l'élimine par action d'un acide ou d'une base, pour obtenir l'alcool de formule :

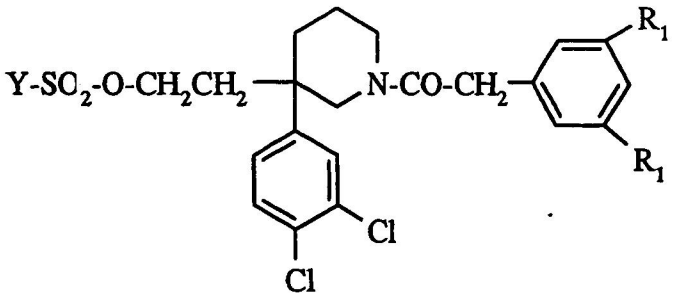


(IV, E = H) ;

3a) on traite l'alcool obtenu à l'étape 1a) ou à l'étape 2a) de formule (IV, E = H) avec un composé de formule :

$$Y\text{-}SO_2\text{-}Cl \qquad (V)$$

dans laquelle Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle, trifluorométhyle, pour obtenir un composé de formule :



(VI) ;

4a) on fait réagir le composé de formule (VI) avec un composé de formule :



(VII)

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) ;

5a) et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

Lorsque E représente un groupe O-protecteur, celui-ci est choisi parmi les groupes O-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art, tels que, par exemple, le tétrahydropyran-2-yle, le benzoyle ou un (C_1-C_4)alkylcarbonyle.

Dans l'étape 1a), comme dérivé fonctionnel de l'acide (III), on utilise l'acide lui-même, ou bien un des dérivés fonctionnels qui réagissent avec les amines, par exemple un anhydride, un anhydride mixte, le chlorure d'acide, ou un ester activé, comme l'ester de paranitrophényle.

Lorsqu'on met en oeuvre l'acide de formule (III) lui-même, on opère en présence d'un agent de couplage utilisé en chimie peptidique tel que le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris (diméthylamino)phosphonium en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la

N,N-diisopropyléthylamine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le N,N-diméthylformamide à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Lorsqu'on utilise un chlorure d'acide, la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le benzène, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la N-méthylmorpholine et à une température comprise entre -60°C et la température ambiante.

Le composé de formule (IV) ainsi obtenu est éventuellement déprotégé à l'étape 2a) selon les méthodes connues de l'homme de l'art. Par exemple, lorsque E représente un groupe tétrahydropyran-2-yle, la déprotection s'effectue par hydrolyse acide en utilisant l'acide chlorhydrique dans un solvant tel que l'éther, le méthanol ou le mélange de ces solvants, ou en utilisant le *p*-toluènesulfonate de pyridinium dans un solvant tel que le méthanol ou encore, en utilisant une résine Amberlyst® dans un solvant tel que le méthanol. La réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant. Lorsque E représente un groupe benzoyle ou un groupe (C_1-C_4)alkylcarbonyle, la déprotection s'effectue par hydrolyse en milieu alcalin en utilisant par exemple un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium ou l'hydroxyde de lithium, dans un solvant inerte tel que l'eau, le méthanol, l'éthanol, le dioxane ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

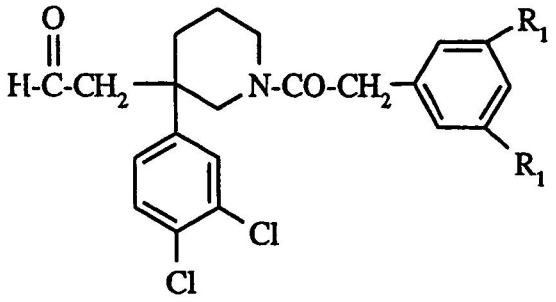
A l'étape 3a) la réaction de l'alcool de formule (IV, E = H) avec un chlorure de sulfonyle de formule (V) s'effectue en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le benzène ou le toluène, à une température comprise entre -20°C et la température de reflux du solvant.

Le composé de formule (VI) ainsi obtenu est mis en réaction à l'étape 4a), avec un composé de formule (VII). La réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile, le chlorure de méthylène, le toluène ou l'isopropanol et en présence ou en l'absence d'une base. Lorsqu'on utilise une base, celle-ci est choisie parmi les bases organiques telles que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine ou parmi les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tels que le carbonate de potassium, le carbonate de sodium ou le bicarbonate de sodium. En l'absence de base, la réaction s'effectue en utilisant un excès du composé de formule (VII) et en présence d'un iodure de métal alcalin tel que l'iodure de potassium ou l'iodure de sodium. La réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

Selon une variante du procédé :

1b) on procède comme à l'étape 1a) et éventuellement à l'étape 2a) ;

2b) on oxyde le composé de formule (IV, E = H) ainsi obtenu pour préparer un composé de formule :



(VIII) ;

3b) on fait réagir le composé de formule (VIII) avec un composé de formule (VII) tel que défini précédemment, en présence d'un acide, puis on réduit le sel d'imminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur ;

4b) et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

Selon la variante du procédé, à l'étape 2b) on soumet un alcool de formule (IV, E = H) à une oxydation pour obtenir un aldéhyde de formule (VIII). La réaction d'oxydation s'effectue en utilisant par exemple le chlorure d'oxalyle, le diméthylsulfoxyde et la triéthylamine dans un solvant tel que de dichlorométhane et à une température comprise entre -78°C et la température ambiante.

Puis à l'étape 3b), on fait réagir le composé de formule (VII) avec un aldéhyde de formule (VIII) en présence d'un acide tel que l'acide acétique, dans un solvant inerte tel que le méthanol ou le dichlorométhane, pour former *in-situ* une imine intermédiaire qui est réduite chimiquement en utilisant par exemple le cyanoborohydrure de sodium ou le triacétoxyborohydrure de sodium, ou catalytiquement en utilisant l'hydrogène et un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou le nickel de Raney®.

On obtient finalement les composés de formule (I) selon l'invention.

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

Lorsque les composés de formule (I) sont obtenus sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthylique ou dans un alcool tel que le propan-2-ol ou dans l'acétone ou dans le dichlorométhane, ou dans l'acétate d'éthyle avec une solution de l'acide choisi dans un

1892
181

des solvants précités, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

Ainsi, on prépare par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, l'oxalate, le maléate, le succinate, le fumarate, le naphtalène-2-sulfonate, le benzènesulfonate, le para-toluènesulfonate.

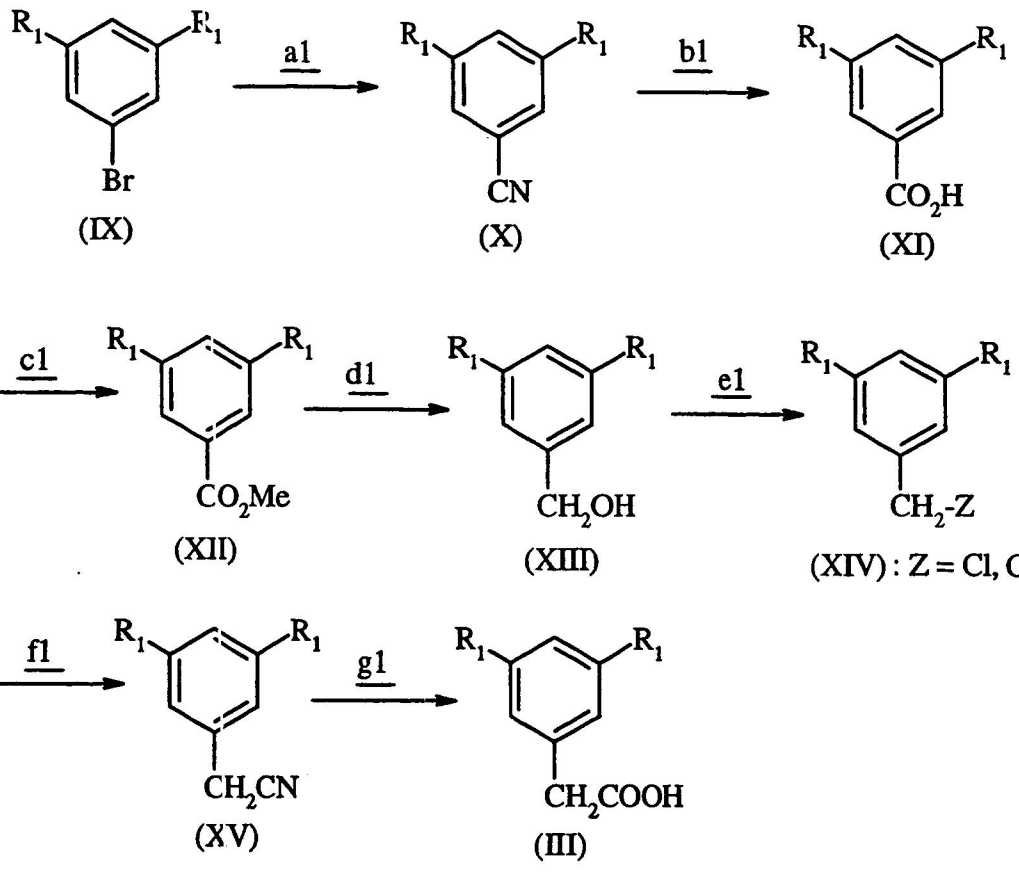
A la fin de la réaction, les composés de formule (I) peuvent être isolés sous forme d'un de leurs sels, par exemple le chlorhydrate, ou l'oxalate ; dans ce cas, s'il est nécessaire, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou la triéthylamine ou avec un carbonate ou bicarbonate alcalin, tel que le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

Les composés de formule (II) se prépare par des méthodes connues en particulier celles qui sont décrites dans les demandes EP-A-0 512 901 et EP-A-0 591 040.

Les composés de formule (III) sont commerciaux ou préparés selon des méthodes connues.

Ainsi, par exemple, on prépare les composés de formule (III) selon le SCHEMA 1 ci-après.

SCHEMA 1



Les étapes a1 et b1 du SCHEMA 1 s'effectuent selon les méthodes décrites dans J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3280-3282.

A l'étape c1 on prépare un ester de formule (XII) à partir d'un acide de formule (XI) selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

L'ester (XII) ainsi obtenu est réduit à l'étape d1 en alcool de formule (XIII) selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

Les étapes e1 et f1 s'effectuent selon les méthodes décrites dans J. Med. Chem., 1973, 16, 684-687.

Les dérivés phénylacétonitrile de formule (XV) ainsi obtenus sont hydrolysés à l'étape g1 en composés de formule (III) selon les méthodes décrites dans J. Org. Chem., 1968, 33, 4288 ou dans EP-A-0 714 891.

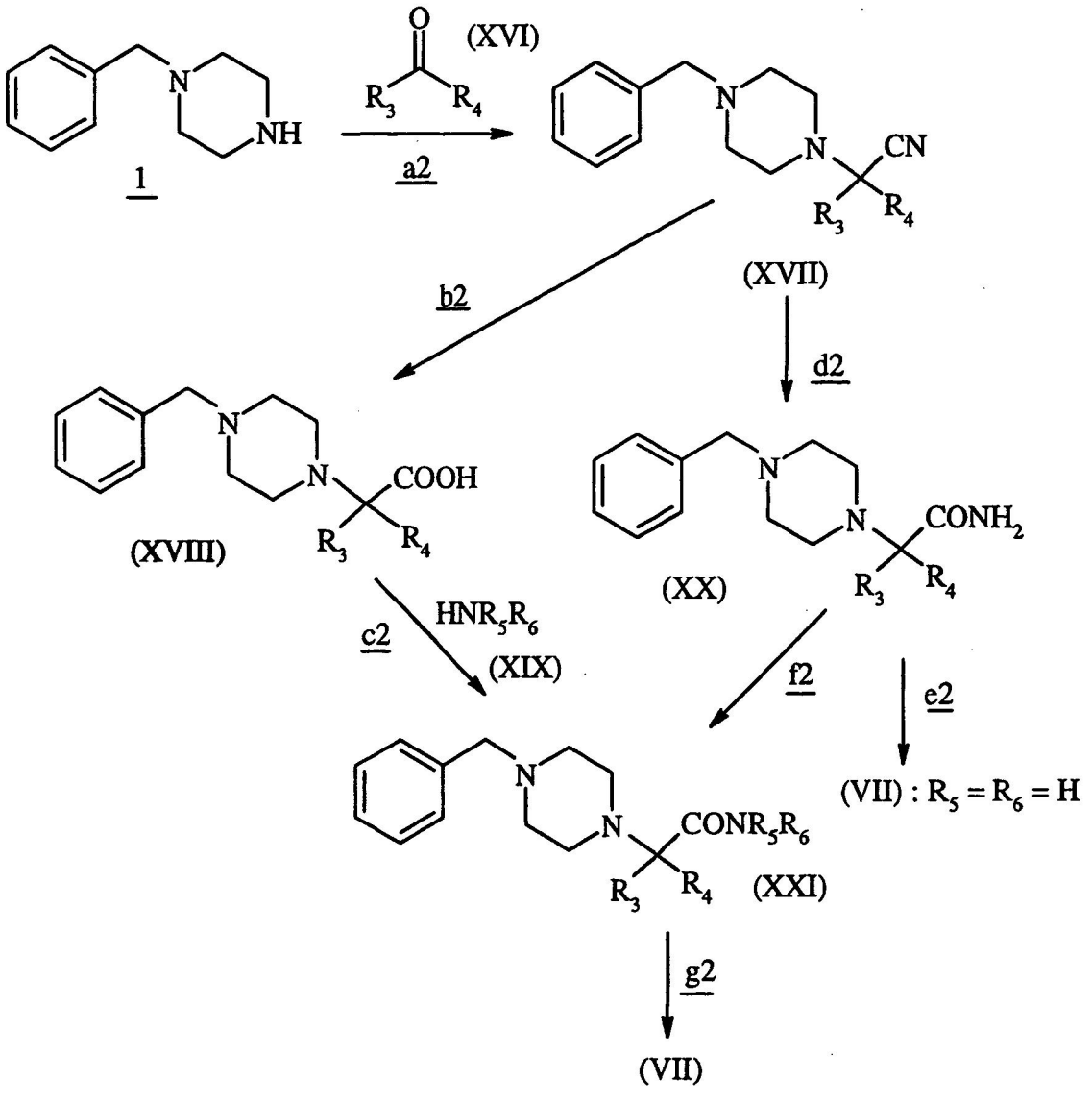
Les dérivés bromés de formule (IX) sont connus ou préparés selon des méthodes connues telles que celles décrites dans J. Org. Chem., 1971, 36(1), 193-196, ou dans J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3280-3282.

Les composés de formule (VII) dans laquelle X représente un groupe R_2-N

183
182

dans lequel R_2 représente un groupe $-CR_3R_4CONR_5R_6$ se préparent selon le SCHEMA 2 ci-après :

SCHEMA 2



A l'étape a2 du SCHEMA 2, on fait réagir le composé 1 avec une cétone de formule (XVI), en présence de 2-hydroxyisobutyronitrile, selon la méthode décrite dans Eur. J. Med. Chem., 1990, 25, 609-615.

Le dérivé nitrile de formule (XVII) ainsi obtenu est hydrolysé à l'étape b2 selon les méthodes connues de l'homme de l'art pour donner un dérivé acide de formule (XVIII).

L'acide (XVIII) est mis en réaction à l'étape c2 avec une amine de formule (XIX) selon les méthodes classiques du couplage peptidique pour donner le dérivé (XXI).

Alternativement, on hydrolyse, à l'étape d2, le dérivé nitrile de formule (XVII) selon les méthodes connues pour obtenir le dérivé carboxamide de formule (XX), qui

est éventuellement déprotégé à l'étape e2, selon les méthodes classiques, pour obtenir le composé (VII) dans lequel $R_5 = R_6 = H$.

A l'étape f2, par réaction du composé de formule (XX), en présence d'une base forte, respectivement, avec un halogènure de (C_1-C_3)alkyle, ou successivement avec deux halogénures de (C_1-C_3)alkyle, ou avec un dihalogénure de formule Hal-R_5-R_6-Hal, selon les méthodes classiques d'alkylation, on prépare un composé de formule (XXI) dans laquelle respectivement R_5 représente un (C_1-C_3)alkyle et $R_6 = H$, ou R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment un (C_1-C_3)alkyle, ou R_5 et R_6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle.

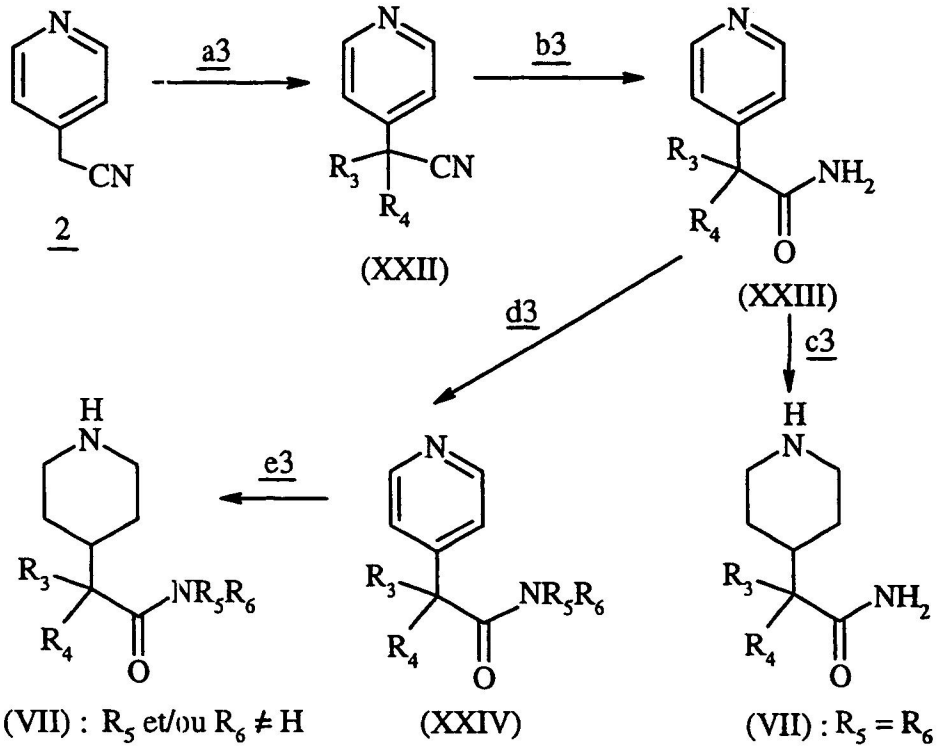
Le composé (XXI) ainsi obtenu est déprotégé à l'étape g2, selon les méthodes connues, pour donner le composé (VII) attendu.

Les composés de formule (VII) dans laquelle X représente un groupe

R_2-CH dans lequel R_2 représente un groupe $-CR_3R_4CONR_5R_6$

se préparent selon le SCHEMA 3 ci-après.

SCHEMA 3



A l'étape a3 du SCHEMA 3, la réaction du composé 2, en présence d'une base forte, avec respectivement un halogénure de (C_1-C_4)alkyle linéaire, ou avec un

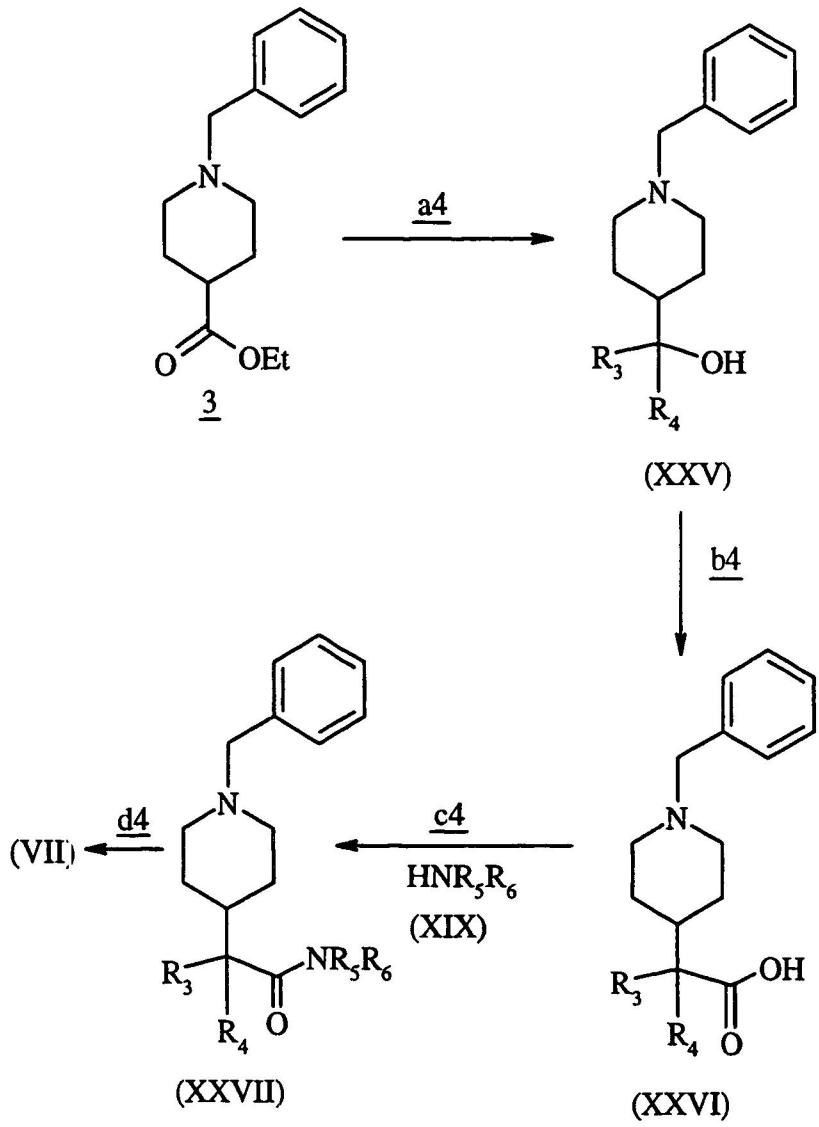
dihalogénure de formule $Hal(CH_2)_m$-Hal dans laquelle m = 2 à 5 et Hal représente un atome d'halogène, selon les méthodes classiques d'alkylation, permet d'obtenir le composé de formule (XXII) dans laquelle, respectivement R_3 et R_4 représentent chacun un (C_1-C_4)alkyle linéaire ou, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un (C_3-C_6)cycloalkyle.

Le dérivé nitrile (XXII) ainsi obtenu est hydrolysé à l'étape b3 selon les méthodes connues de l'homme de l'art pour donner le dérivé carboxamide (XXIII). Eventuellement, à l'étape c3, on hydrogène, en présence d'un catalyseur tel que l'oxyde de platine, le cycle pyridine selon les méthodes classiques, pour obtenir un composé de formule (VII) dans laquelle R_5 et R_6 = H.

A l'étape d5, par réaction d'alkylation, selon les méthodes classiques précédemment décrites, du composé de formule (XXIII), puis réduction, par hydrogénation catalytique classique, du composé (XXIV) ainsi obtenu, on obtient un composé de formule (VII) dans laquelle R_5 et/ou $R_6 \neq H$.

On peut également obtenir les composés de formule (VII) dans laquelle X représente un groupe $-\underset{|}{CH}-CR_3R_4CONR_5R_6$ selon le SCHEMA 4 ci-après.

SCHEMA 4



A l'étape a4 du SCHEMA 4, la réaction du composé 3 avec un dérivé organolithien ou organomagnésien approprié tel que, par exemple, le méthyllithium, le chlorure d'éthylmagnésium, le chlorure de propylmagnésium ou le pentane-1,5-di(magnésium chlorure), selon les méthodes décrites dans EP-A-0 625 509, permet d'obtenir l'alcool de formule (XXV).

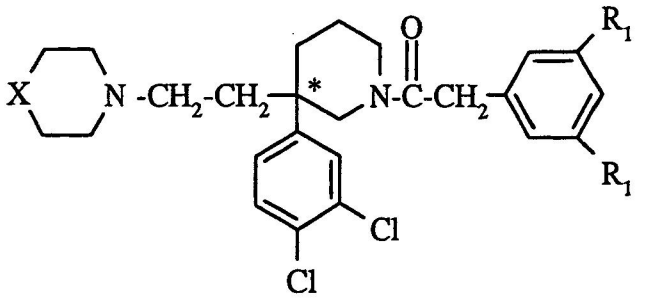
L'alcool (XXV) ainsi obtenu est oxydé à l'étape b4 en acide de formule (XXVI) selon la méthode décrite dans Helvetica Chimica Acta, 1972, 55 (7), 2439.

L'acide (XXVI) est mis en réaction à l'étape c4 avec une amine de formule (XIX) selon les méthodes classiques du couplage peptidique pour donner le composé (XXVII).

Le composé (XXVII) est déprotégé à l'étape d4, selon les méthodes connues, pour donner le composé (VII) attendu.

Le composé 3 se prépare par réaction de l'isonipécotate d'éthyle avec du bromure de benzyle, en présence d'une base, selon les méthodes classiques d'alkylation.

La résolution des mélanges racémiques des composés de formule (I) permet d'isoler les énantiomères de formule :



(I*)

dans laquelle :

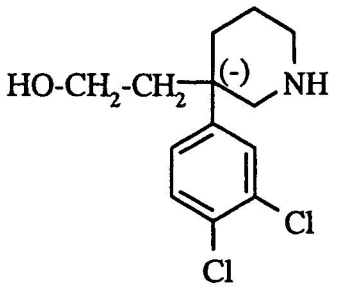
- "*" signifie que l'atome de carbone ainsi marquée à la configuration absolue (S) ou (R) déterminée ;
- X et R_1 sont tels que définis pour un composé de formule (I) ;

ainsi que leurs sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques, leurs solvats et/ou leurs hydrates.

Il est cependant préférable d'effectuer le dédoublement des mélanges racémiques à partir du composé intermédiaire de formule (II, E=H) utile pour la préparation du composé de formule (I) tel que décrit dans les demandes de brevet : EP-A-0512901, EP-A-0612716 et EP-A-0591040.

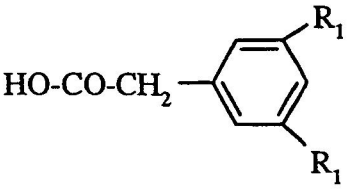
Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé stéréospécifique pour la préparation des composés de formule (I) ayant la configuration (S), de leurs sels, de leurs solvats et/ou hydrates, caractérisé en ce que :

1d) on traite l'isomère (-) d'un composé de formule :



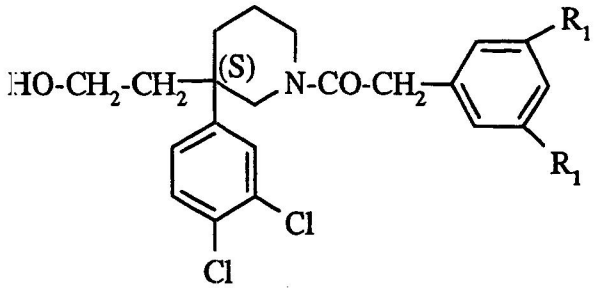
(II*, E=H)

avec un dérivé fonctionnel de l'acide de formule :



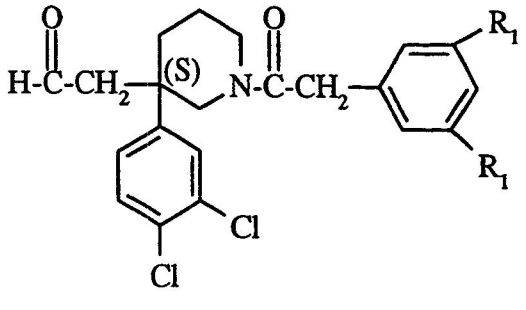
(III)

pour obtenir un composé de formule :



(IV*, E=H) ;

2d) on oxyde le composé de formule (IV*)pour obtenir un composé de formule :



(VIII*) ;

3d) on fait réagir le composé de formule (VIII*) avec un composé de formule :



(VII) ;

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I),

en présence d'un acide, puis on réduit le sel d'iminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur ;

4d) et, éventuellement on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, ou de carbone ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium, ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques en tant que ligand de récepteurs.

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

L'affinité des composés pour les récepteurs aux tachykinines a été évaluée in vitro par plusieurs essais biochimiques utilisant des radioligands :

1) La liaison de [^{125}I] BH-SP (Substance P marquée à l'iode-125 à l'aide du réactif de Bolton-Hunter) aux récepteurs NK_1 des cellules lymphoblastiques humaines (D. G. Payan et al., J. Immunol., 1984, 133, 3260-3265).

2) La liaison [^{125}I] His-NK_A aux récepteurs clonés NK_2 humains exprimés par des cellules CHO (Y. Takeda et al., J. Neurochem., 1992, 59, 740-745).

3) La liaison [^{125}I] His [MePhe^{7}] NK_B aux récepteurs NK_3 du cortex cérébral de rat, du cortex cérébral de cobaye et du cortex cérébral de gerbille ainsi qu'aux récepteurs clonés NK_3 humains exprimés par des cellules CHO (Buell et al., FEBS Letters, 1992, 299, 90-95).

Les essais ont été effectués selon X. Emonds-Alt et al. (Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413 ; Life Sci., 1995, 56, PL 27-32).

Les composés selon l'invention inhibent fortement la liaison de la substance P aux récepteurs NK_1 des cellules lymphoblastiques humaines IM9. La constante d'inhibition Ki pour les récepteurs des cellules lymphoblastiques humaines est de l'ordre de 10^{-11}M.

Les constantes d'inhibition Ki pour les récepteurs clonés NK_2 humains sont de l'ordre de 10^{-8}M et les constantes d'inhibition Ki pour les récepteurs clonés NK_3 humains sont supérieures à 10^{-7}M.

Les composés de formule (I) sont des antagonistes, puissants et sélectifs, des récepteurs NK_1 humains de la substance P.

Ainsi les composés de formule (I) ont également été évalué in vivo sur des modèles animaux.

Chez la gerbille, un comportement de rotation est induit par administration intrastriatale d'un agoniste spécifique des récepteurs NK_1 : le septide ; on a constaté qu'une application unilatérale de septide dans le striatum de gerbille conduit à de fortes rotations contralatérales qui sont inhibées par les composés de formule (I) administrés soit par voie intrapéritonéale, soit par voie orale. Ce test a été adapté de la méthode décrite par M. Jung et al., Neuropharmacology, 1994, 33 (2), 167-179.

Ces résultats montrent que les composés de formule (I) sont actifs par voie orale, qu'ils passent la barrière hématoméningée et qu'ils sont susceptibles de bloquer, au niveau du système nerveux central, l'action propre aux récepteurs NK_1.

Les composés de formule (I) ont été évalués dans le test de bronchoconstriction chez le cobaye, selon la méthode décrite par X. Emonds-Alt et al., European Journal of Pharmacology, 1993, 250, 403-413. Les composés de formule (I) administrés par voie intraveineuse antagonisent fortement la bronchoconstriction induite par administration intraveineuse de septide chez le cobaye dans ces conditions expérimentales.

L'activité pharmacologique in vivo des composés de formule (I) a également été évaluée dans le modèle d'hypotension chez le chien, selon la méthode décrite par X. Emonds-Alt et al., Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413. Les composés de formule (I) administrés par voie intraveineuse inhibent fortement l'hypotension induite par

administration intraveineuse de [Sar^9, $Met(O_2)^{11}$]substance P chez le chien anesthésié dans ces conditions expérimentales.

Ces résultats montrent que les composés de formule (I) bloquent au niveau du système nerveux périphérique, l'action propre aux récepteurs NK_1.

Les composés de la présente invention sont notamment des principes actifs de compositions pharmaceutiques, dont la toxicité est compatible avec leur utilisation en tant que médicaments.

Les composés de formule (I) ci-dessus peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,1 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Pour leur utilisation comme médicaments, les composés de formule (I) sont généralement administrés en unités de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou l'un de ses sels, solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon et des adjuvants de formulation comme des liants (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc...), des agents d'écoulement comme la silice, des

lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhénate de glycérol, le stéarylfumarate de sodium.

Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent être ajoutés à la formulation.

Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus ou dragéifiés (par du saccharose par exemple) ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriés.

Les comprimés peuvent avoir une libération flash, retardée ou prolongée en réalisant des matrices polymériques ou en utilisant des polymères spécifiques au niveau du pelliculage.

On obtient une préparation en gélule par simple mélange du principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange ou granulation sèche, humide, fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

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

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

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

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

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant comme par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le

Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des gels, des collyres.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif peuvent être en solution alcoolique.

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

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

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,1 à 1000 mg de principe actif, de préférence de 0,5 à 250 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Les compositions susdites peuvent également renfermer d'autres produits actifs tels que, par exemple, des bronchodilatateurs, des antitussifs, des antihistaminiques, des antiinflammatoires, des antiémétiques, des agents de chimiothérapie.

188
187

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I), ou de l'un de leurs sels, solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à traiter toute pathologie où la substance P et les récepteurs NK1 humains sont impliqués.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I) ou de l'un de leurs sels, solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à traiter les pathologies du système respiratoire, gastro-intestinal, urinaire, immunitaire, cardiovasculaire et du système nerveux central ainsi que la douleur, la migraine, les inflammations, les nausées et les vomissements, les maladies de la peau.

Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles :

- comme analgésique, en particulier dans le traitement de douleurs traumatiques telles que les douleurs post-opératoires ; de la névralgie du plexus brachial ; de douleurs chroniques telles que les douleurs arthritiques due à l'ostéoarthrite, l'arthrite rhumatoïde ou l'arthrite psoriatique ; de douleurs neuropathiques telles que la névralgie post-herpétique, la névralgie du trijumeau, la névralgie segmentale ou intercostale, la fibromyalgie, la causalgie, la neuropathie périphérique, la neuropathie diabétique, les neuropathies induites par une chimiothérapie, les neuropathies liées au SIDA, la névralgie occipitale, la névralgie géniculée, la névralgie glossopharyngienne ; de douleurs de l'illusion des amputés ; de diverses formes de mal de tête telle que la migraine chronique ou aiguë, de douleur temporomandibulaire, de douleur du sinus maxillaire, du névralgisme facial, d'odontalgie ; de douleur du cancéreux ; de douleur d'origine viscérale ; de douleur gastro-intestinale ; de douleur due à la compression nerveuse, de douleurs dues à la pratique intensive d'un sport ; de la dysménorrhée ; de douleur menstruelle ; de douleur due à une méningite, à une arachnoïdite ; de douleur muscosquelettique ; de douleurs du bas du dos dues à une sténose spinale, à un disque prolabé, à une sciatique ; de douleur de l'angineux ; de douleurs dues à une spondylite ankylosante ; de douleurs liées à la goutte ; de douleurs liées aux brûlures, à la cicatrisation, à une dermatose prurigineuse ; de douleur thalamique ;

- comme antiinflammatoire en particulier pour traiter les inflammations dans l'asthme, l'influenza, les bronchites chroniques, les toux, les allergies, le bronchospasme et l'arthrite rhumatoïde ; les maladies inflammatoires du système gastro-intestinal par exemple la maladie de Crohn, les colites ulcératives, les pancréatites, les gastrites, l'inflammation des intestins, les troubles causés par les antiinflammatoires non-stéroidiens, les effets inflammatoires et secrétoires dûs aux infections bactériennes par exemple dûe au Clostridium difficile ; les maladies inflammatoires de la peau, par

exemple l'herpès et l'eczéma ; les maladies inflammatoires de la vessie telles que la cystite et l'incontinence ; les inflammations ophtalmiques telles que la conjonctivite, la vitréorétinopathie ; les inflammations dentaires telles que gingivite et périodontite ;

- dans le traitement des maladies allergiques en particulier de la peau comme l'urticaire, les dermatites de contact, les dermatites atopiques et des maladies respiratoires comme les rhinites ;

- dans le traitement des maladies du système nerveux central en particulier des psychoses telles que la schizophrénie, la manie et la démence ; des désordres cognitifs telle que la maladie d'Alzheimer, l'anxiété, la démence liée au SIDA ; des neuropathies diabétiques ; de la dépression ; de la maladie de Parkinson ; de la dépendance aux drogues ; des abus de substances ; des troubles de la vigilance, du sommeil, du rythme circadien, de l'humeur, de l'épilepsie ; du syndrôme de Down ; de la chorée d'Huntington ; des désordres somatiques liés au stress ; des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Pick, la maladie de Creutzfeldt-Jacob ; des désordres liés à la panique, à la phobie, au stress ;

- comme myorelaxant et antispasmodique ;

- dans le traitement des nausées et vomissements aigus ou retardés et anticipés, par exemple les nausées et vomissements induits par des drogues comme les agents utilisés en chimiothérapie lors d'un cancer ; par thérapies par rayons lors d'irradiations du thorax ou de l'abdomen dans le traitement du cancer, de carcinoïdose ; par ingestion de poison ; par des toxines dues à des désordres métaboliques ou infectieux comme les gastrites, ou produites lors d'infection gastro-intestinale bactérienne ou virale ; lors d'une grossesse ; lors de troubles vestibulaires telles que le mal des transports, les vertiges, le syndrome de Ménière ; lors des maladies post-opératoires ; les nausées et vomissements induits par dialyse, par les prostaglandines ; par obstructions gastro-intestinales ; lors de motilité gastro-intestinale réduite ; lors de douleurs viscérales par infarctus du myocarde ou péritonite ; lors de migraine ; lors du mal d'altitude ; par ingestion d'analgésiques opiacés comme la morphine ; lors de reflux gastro-oesophagien ; lors d'indigestion acide ou de surconsommation de nourriture ou de boisson, lors d'acidité ou aigreur gastrique, régurgitation, brûlure d'estomac, par exemple épisodiques, nocturnes ou induites par un repas et dyspepsie ;

- dans le traitement des maladies du système gastro-intestinal telles que le syndrome du colon irritable, les ulcères gastriques et duodénaux, les ulcères oesophagiques, les diarrhées, les hypersécrétions, les lymphomes, les gastrites, les reflux gastro-oesophagiens, l'incontinence fécale, la maladie de Hirschsprung ;

- dans le traitement des maladies de la peau telles que le psoriasis, les prurits, les brûlures, notamment les coups de soleil ;

- dans le traitement des maladies du système cardiovasculaire telles que l'hypertension, les aspects vasculaires de la migraine, les oedèmes, la thrombose, l'angine de poitrine, les spasmes vasculaires, les maladies circulatoires dûes à une vasodilatation, la maladie de Raynaud, les fibroses, les maladies du collagène, l'athéosclérose ;

- dans le traitement des cancers du poumon à petites cellules ; des tumeurs cérébrales ;

- les maladies de démyelination telles que la sclérose en plaques ou la sclérose latérale amyotrophique ;

- dans le traitement des maladies du système immunitaire liées à la suppression ou à la stimulation des fonctions des cellules immunes par exemple l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, la maladie de Crohn, le diabète, le lupus, les réactions de rejet après transplantation ;

- dans le traitement des troubles de la miction en particulier la pollakiurie ;

- dans le traitement de la réticulose histiocytaire comme dans les tissus lymphatiques ;

- comme anorexigène ;

- dans le traitement de l'emphysème ; du syndrome de Reiter ; des hémorroïdes ;

- dans le traitement des troubles oculaires telles que le glaucome, l'hypertension oculaire, le myosis, l'excès de larmes ;

- dans le traitement ou la prévention d'une attaque, de l'épilepsie, des traumatismes de la tête, des traumatismes du cordon spinal, des lésions ischémiques cérébrales dûe à une attaque ou à une occlusion vasculaire ;

- dans le traitement des troubles de la fréquence et du rythme cardiaque, en particulier ceux qui sont occasionnés par la douleur ou le stress ;

- dans le traitement des peaux sensibles et pour prévenir ou combattre les irritations de la peau ou des muqueuses, les pellicules, les érythèmes ou les prurits ;

- dans le traitement des troubles neurologiques de la peau tels que lichens, prurigos, toxidermies prurigineuses, prurits sévères d'origine neurogène ;

- dans le traitement des ulcères et de toutes maladies causées par Helicobacter Pylori ou une bactérie uréase positive gram négative ;

- dans le traitement des maladies causées par l'angiogénèse ou dont l'angiogénèse est un symtôme ;

- dans le traitement des algies oculaires et/ou palbébrales et/ou les dysesthésies oculaires ou palpébrales ;

- comme antiperspirant.

La présente invention inclut aussi une méthode pour traiter lesdites affections aux doses indiquées ci-dessus.

Dans les Préparations et dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DCM : dichlorométhane

THF : tétrahydrofurane

éther chlorhydrique : solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther

BOP : benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate

F : point de fusion

TA : température ambiante

silice H : gel de silice 60H commercialisé par Merck (DARMSTAD)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) sont enregistrés à 200 MHz dans DMSO-d_6, en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence. Les déplacements chimiques δ sont indiqués en parties par million (ppm).

s : singulet ; se : singulet élargi ; t : triplet ; qd : quadruplet.

PREPARATION 1

3-(3,4-Dichlorophényl)-3-(2-hydroxyéthyl)pipéridine, isomère (-), composé de formule (II*, E=H).

La préparation de ce composé est décrite dans la demande de brevet EP-A-0 591 040.

PREPARATION 2.1

Acide 3,5-dichlorophénylacétique.

(III) : R_1 = Cl.

A) Chlorure de 3,5-dichlorobenzyle.

A une solution de 14,5 g d'alcool 3,5-dichlorobenzylique dans 150 ml de chloroforme, on ajoute goutte à goutte à TA une solution de 12,5 g de chlorure de thionyle dans 20 ml de chloroforme, puis chauffe à 40-50°C pendant 8 heures et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide et obtient 16 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) 3,5-Dichlorophénylacétonitrile.

A une solution de 16 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml d'EtOH, on ajoute une solution de 6,5 g de cyanure de potassium dans 50 ml d'eau et chauffe à reflux pendant 4 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange heptane/toluène (50/50 ; v/v) puis par du toluène. On obtient 7 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) Acide 3,5-dichlorophénylacétique.

A une solution de 7 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml d'EtOH on ajoute une solution de 8,4 g de KOH dans 10 ml d'eau, puis chauffe à reflux pendant 5 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, lave la phase aqueuse à l'éther, acidifie la phase aqueuse à pH = 1 par ajout d'HCl concentré et laisse une nuit sous agitation à TA. On essore le produit cristallise formé, le lave à l'eau et le sèche sous vide à 60°C. On obtient 7 g du produit attendu, F = 112-114,5°C.

PREPARATION 2.2

Acide 3,5-diéthylphénylacétique.

(III) : R_1 = Et.

A) 3,5-Diéthylbromobenzène.

On refroidit à -5°C un mélange de 20 g de 4-bromo-2,6-diéthylaniline, 160 ml d'acide acétique, 100 ml d'une solution d'HCl concentrée, 30 ml d'eau et 100 ml d'EtOH, ajoute goutte à goutte une solution de 6,6 g de nitrite de sodium dans 25 ml d'eau et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur 170 ml d'H_3PO_2 à 50 % refroidi à 0°C, laisse 2 heures sous agitation à 0°C puis 48 heures à TA. On extrait le mélange réactionnel à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 1N, à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au cyclohexane. On obtient 18 g du produit attendu.

B) 3,5-Diéthylbenzonitrile.

On chauffe pendant 15 heures à reflux un mélange de 24,7 g du composé obtenu à l'étape précédente et 12 g de cyanure cuivreux dans 70 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur 50 ml d'eau et laisse sous agitation à TA jusqu'à formation d'une gomme. On refroidit le mélange au bain de glace, ajoute 150 ml d'éthylènediamine et laisse 2 heures sous agitation à TA. On extrait le mélange à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane/AcOEt (95/5 ; v/v). On obtient 12 g du produit attendu.

C) Acide 3,5-diéthylbenzoïque.

A une solution de 12 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 60 ml d'EtOH on ajoute une solution de 22 g de KOH dans 15 ml d'eau et chauffe à reflux pendant 24 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'eau, lave la phase aqueuse à l'éther, acidifie la phase aqueuse à pH = 2 par ajout d'HCl concentrée, essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche sous vide. On obtient 13 g du produit attendu.

D) Ester méthylique de l'acide 3,5-diéthylbenzoïque.

On chauffe à reflux pendant 48 heures un mélange de 13 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 90 ml de MeOH et 10 gouttes d'H_2SO_4. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, neutralise par ajout d'une solution à 10 % de $NaHCO_3$, extrait à l'éther, lave la phase organique par une solution de $NaHCO_3$ à 10 %, à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 12 g du produit attendu.

E) Alcool 3,5-diéthylbenzylique.

On refroidit à 0°C une suspension de 2,5 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 50 ml de THF, ajoute goutte à goutte une solution de 12 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de THF et laisse 30 minutes sous agitation. On hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 2,5 ml d'eau, 2,5 ml de NaOH 4N et 7,5 ml d'eau. On filtre les sels minéraux et concentre sous vide le filtrat. On obtient 10,9 g du produit attendu qui est utilisé tel quel.

F) Méthanesulfonate de 3,5-diéthylbenzyle.

A une solution de 10,9 g du composé obtenu à l'étape précédente et 7,4 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM, on ajoute goutte à goutte, à TA, une solution de 8,4 g de chlorure de méthanesulfonyle dans 50 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 16 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

G) 3,5-Diéthylphénylacétonitrile.

A une solution de 16 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de DMF, on ajoute une solution de 5,15 g de cyanure de potassium dans 20 ml d'eau et chauffe à 80°C pendant 1 heure. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM. On obtient 3 g du produit attendu.

H) Acide 3,5-diéthylphénylacétique.

A une solution de 3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml d'EtOH on ajoute une solution de 7,8 g de KOH dans 10 ml d'eau, puis chauffe à reflux pendant 5 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, lave la phase aqueuse à l'éther, acidifie la phase aqueuse à pH = 1 par ajout d'HCl concentré et laisse une nuit sous agitation à TA. On essore le produit cristallisé formé, le lave à l'eau et le sèche sous vide. On obtient 2,5 g du produit attendu.

RMN ^1H : δ (ppm) : 1,1 : t : 6H ; 2,4 : qd : 4H ; 3,4 : s : 2H ; 6,8 : m : 3H ; 12,2 : se : 1H.

PREPARATION 3.1

Chlorhydrate de 2-(pipéridin-4-yl)isobutyramide.

(VII), HCl : X = $-\underset{|}{CH}-C(CH_3)_2-CONH_2$.

A) 2-Méthyl-2-(pyridin-4-yl)propionitrile.

On refroidit à 0°C un mélange de 3 g de chlorhydrate de pyridin-4-ylacétonitrile dans 50 ml de DMF, ajoute par petites portions 2,6 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile, et laisse 2 heures sous agitation à TA. On refroidit le mélange réactionnel au bain de glace, ajoute goutte à goutte 6 g d'iodure de méthyle et laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glace, extrait à l'éther, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$, filtre et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 2,39 g du produit attendu sous forme d'huile qui cristallise.

B) Chlorhydrate de 2-(pyridin-4-yl)isobutyramide.

On chauffe à 100°C pendant 15 minutes un mélange de 2,39 g du composé obtenu à l'étape précédente et 10 ml d'une solution d'H_2SO_4 concentré. On refroidit le mélange réactionnel à TA, ajoute 50 g de glace, alcalinise à pH = 14 par ajout d'une solution de NaOH concentrée, filtre les sels minéraux, extrait le filtrat à l'AcOEt puis au DCM, sèche les phases organiques jointes sur $MgSO_4$, filtre et évapore sous vide les solvants (F = 134°C, base). On dissout le produit obtenu dans l'acétone, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 2,9 g du produit attendu.

C) Chlorhydrate de 2-(pipéridin-4-yl)isobutyramide.

On hydrogène pendant 3 jours, à 60°C, sous une pression de 60 bars un mélange de 2,9 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1 g de PtO_2 et 50 ml de MeOH. On filtre le catalyseur sur Célite®, lave au MeOH et concentre sous vide le filtrat. On

reprend le résidu dans l'acétonitrile, essore le précipité formé, le lave à l'acétonitrile puis à l'éther. On obtient 2,5 g du produit attendu, F > 260°C.

PREPARATION 3.2

Dichlorhydrate de 2-(pipérazin-1-yl)isobutyramide.

(VII), 2HCl : X = $-\underset{|}{N}-C(CH_3)_2-CONH_2$.

A) 2-(4-Benzylpipérazin-1-yl)-2-méthylpropionitrile.

On mélange 4,5 ml d'acétone, 20 g de $MgSO_4$ sec, 10 g de N,N-diméthylacétamide, 10 g de 1-benzylpipérazine et 9,5 ml de 2-hydroxyisobutyronitrile et chauffe à 45°C pendant 48 heures sous forte agitation. On verse le mélange réactionnel sur de la glace et laisse 30 minutes sous agitation. On extrait le mélange à l'éther, lave plusieurs fois la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 13 g du produit attendu.

B) Dichlorhydrate de 2-(4-benzylpipérazin-1-yl)isobutyramide.

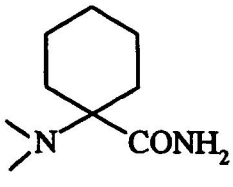
On chauffe rapidement à 110°C pendant 30 minutes un mélange de 13 g du composé obtenu à l'étape précédente et 130 ml d'une solution d'H_2SO_4 à 90 %. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur de la glace, alcalinise à pH = 10 par ajout d'une solution de NH_4OH concentrée et essore le produit cristallisé formé. On dissout le produit dans du DCM, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On reprend le produit dans l'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 9,5 g du produit attendu.

C) Dichlorhydrate de 2-(pipérazin-1-yl)isobutyramide.

On hydrogène pendant une nuit, à TA et à pression atmosphérique, un mélange de 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,18 g de Palladium sur charbon à 10 % dans 30 ml d'EtOH 95. On filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On obtient 0,6 g du produit attendu.

PREPARATION 3.3

Dichlorhydrate de 1-(pipérazin-1-yl)cyclohexanecarboxamide.

(VII), 2HCl : X = 

A) 1-(4-Benzylpipérazin-1-yl)cyclohexanecarbonitrile.

On mélange 5,7 g de cyclohexanone, 20 g de $MgSO_4$ sec, 10 g de N,N-diméthylacétamide, 10 g de 1-benzylpipérazine et 9,5 ml de 2-hydroxyisobutyronitrile et chauffe à 45°C pendant 48 heures sous forte agitation. On verse le mélange

192
191

réactionnel sur de la glace et laisse 30 minutes sous agitation. On extrait le mélange à l'éther, lave plusieurs fois la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 15 g du produit attendu.

B) Dichlorhydrate de 1-(4-benzylpipérazin-1-yl)cyclohexanecarboxamide.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la Préparation 3.2 à partir de 15 g du composé obtenu à l'étape précédente et 50 ml d'une solution d'H_2SO_4 à 90 %. On obtient 5,5 g du produit attendu.

C) Dichlorhydrate de 1-(pipérazin-1-yl)cyclohexanecarboxamide.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de la Préparation 3.2 à partir de 2,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,3 g de palladium sur charbon à 10 % dans 30 ml d'EtOH 95. On obtient 1,6 g du produit attendu.

PREPARATION 3.4

Diformate de N,N-diméthyl-2-(pipérazin-1-yl)isobutyramide.

(VII), $2HCO_2H$: X = -N(-)-$C(CH_3)_2$-$CON(Me)_2$.

A) N,N-diméthyl-2-(4-benzylpipérazin-1-yl)isoburyramide.

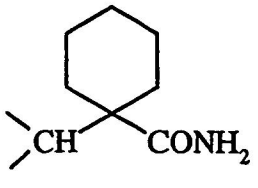
A un mélange de 2,6 g de composé obtenu à l'étape B de la Préparation 3.2 (base libre) dans 50 ml de THF anhydre, on ajoute par portions 1,44 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile. On ajoute ensuite, en goutte à goutte, 1,3 ml d'iodure de méthyle et laisse 4 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore sous vide les solvants. On obtient 1,8 g du produit attendu.

B) Diformate de N,N-diméthyl-2-(pipérazin-1-yl)isobutyramide.

A une solution de 1,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de MeOH, on ajoute 2 g de formiate d'ammonium, 0,5 g de palladium sur charbon à 5 % et laisse 4 heures sous agitation à TA. On filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu dans l'AcOEt, essore le précipité formé, le lave à l'AcOEt et le sèche. On obtient 1,2 g du produit attendu.

PREPARATION 3.5

Chlorhydrate de 1-(pipéridin-4-yl)cyclohexanecarboxamide.

(VII), HCl : X = 

A) 1-(Pyridin-4-yl)cyclohexanecarbonitrile.

On refroidit à 0°C un mélange de 3 g de chlorhydrate de pyridin-4-ylacétonitrile dans 50 ml de DMF, ajoute par petites portions 2,6 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile et laisse 1 heure 30 minutes sous agitation à TA. On refroidit le mélange réactionnel au bain de glace, ajoute goutte à goutte 2,7 ml de 1,5-dibromopentane et laisse 48 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH_4Cl, extrait à l'éther, lave trois fois la phase organique à l'eau, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 2,5 g du produit attendu, F = 79°C.

B) Chlorhydrate de 1-(pyridin-4-yl)cyclohexanecarboxamide.

On chauffe à 100°C pendant 15 minutes un mélange de 2,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 15 ml d'une solution d'H_2SO_4 concentrée. On refroidit le mélange réactionnel à TA, le verse sur de la glace, alcalinise à pH = 14 par ajout d'une solution de NaOH concentrée, essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche. On dissout le produit obtenu dans l'acétone, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, laisse 30 minutes sous agitation à TA et essore le précipité formé. On obtient 3 g du produit attendu, F = 224°C (déc.).

C) Chlorhydrate de 1-(pipéridin-4-yl)cyclohexanecarboxamide.

On hydrogène pendant 3 jours, à 60°C, sous une pression de 80 bars, un mélange de 2,9 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,5 g de PtO_2 et 50 ml de MeOH. On filtre le catalyseur sur Célite®, et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu dans l'acétonitrile, laisse 1 heure sous agitation à TA, et essore le précipité formé. On obtient 2,7 g du produit attendu, F = 235°C.

EXEMPLE 1

Chlorhydrate de 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, monohydrate, isomère (-).

A) 3-(3,4-Dichlorophényl)-3-(2-hydroxyéthyl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl] pipéridine, isomère unique.

A un mélange de 2,0 g d'acide 3,5-diméthylphénylacétique dans 100 ml de DCM, on ajoute à TA 2,3 ml de triéthylamine, puis 3 g du composé obtenu à la Préparation 1 et 5,3 g de BOP, et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution d'HCl 2N, à l'eau, par une solution à 10 % de NaOH dans l'eau, sèche sur Na_2SO_4, filtre et concentre sous vide le filtrat. On chromatographie le résidu sur gel de

193
192

silice H en éluant au DCM, puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 3,9 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

B) 3-(3,4-Dichlorophényl)-3-(formylméthyl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl] pipéridine, isomère unique.

On refroidit à -70°C, sous atmosphère d'azote, une solution de 0,25 ml de chlorure d'oxalyle dans 3 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 0,35 ml de DMSO dans 3 ml de DCM, puis une solution de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de DCM et laisse 15 minutes sous agitation à -50°C. On ajoute ensuite 0,9 ml de triéthylamine et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution d'HCl 1N, par une solution à 10 % de $NaHCO_3$, sèche la phase organique sur Na_2SO_4, filtre et concentre sous vide le filtrat. On obtient 0,5 g du produit attendu que l'on utilise tel quel à l'étape suivante.

C) Chlorhydrate de 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, monohydrate, isomère (-).

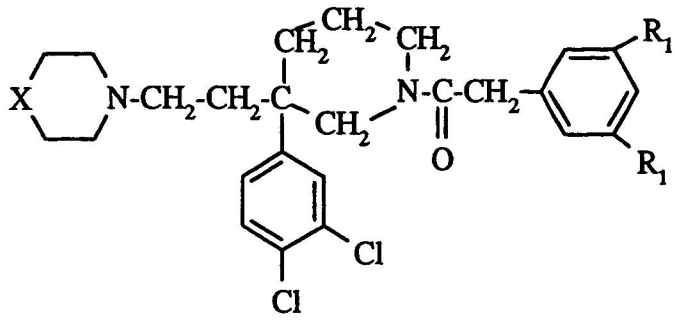
A une solution de 0,24 g du composé obtenu à la Préparation 3.1 (base libre) dans 3 ml de MeOH, on ajoute à TA et sous atmosphère d'azote, 0,08 ml d'acide acétique puis une solution de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de MeOH. Après 5 minutes, 0,08 g de cyanoborohydrure de sodium et laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution à 10 % de $NaHCO_3$ dans l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4, filtre et concentre sous vide le filtrat. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM, puis par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 : v/v) à (90/10 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie jusqu'à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient 0,5 g du produit attendu après trituration dans l'éther, essorage et séchage sous vide.

α_D^{20} = -27,7° (c = 1 ; MeOH).

RMN ^1H : δ (ppm) : 0,7 à 1,2 : se : 6H ; 1,2 à 2,4 : m : 16H ; 2,5 à 4,8 : m : 12H ; 6,5 à 8,0 : m : 8H ; 10,2 : se : 1H.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule :



(I)

dans laquelle :

- X représente un groupe R_2-N< ; un groupe R_2-CH< ;
- R_1 représente un atome de chlore, un atome de brome, un (C_1-C_3)alkyle ou un trifluorométhyle ;
- R_2 représente un groupe -$CR_3R_4CONR_5R_6$;
- R_3 et R_4 représentent le même radical choisi parmi un méthyle, un éthyle, un n-propyle ou un n-butyle ;
- ou bien R_3 et R_4 ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un (C_3-C_6)cycloalkyle ;
- R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un (C_1-C_3)alkyle;
- ou bien R_5 et R_6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi l'azétidin-1-yle, la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle, la morpholin-4-yle, la thiomorpholin-4-yle ou la perhydroazépin-1-yle ;

et ses sels avec des acides minéraux ou organiques, ses solvats et/ou ses hydrates.

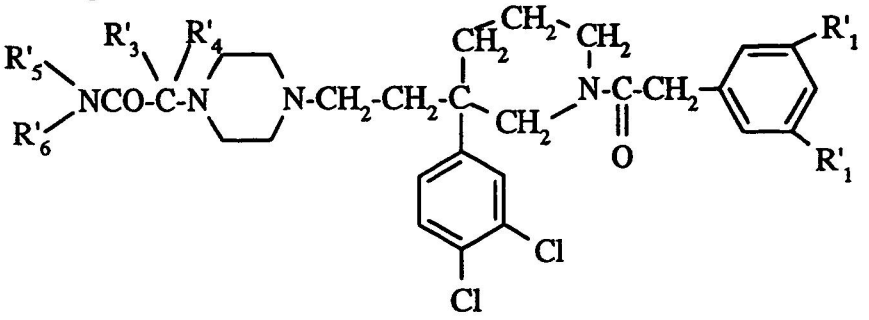
2. Composé selon la revendication 1 dans lequel les substituants R_1 représentent un atome de chlore, un méthyle, un éthyle ou un trifluorométhyle.
3. Composé selon la revendication 1 dans lequel X représente un groupe R_2-N< dans lequel R_2 représente un groupe -$CR_3R_4CONR_5R_6$.
4. Composé selon la revendication 3 dans lequel R_3 et R_4 représentent chacun un méthyle ou bien, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, constituent un cyclohexyle.
5. Composé selon la revendication 3 dans lequel R_5 et R_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle.

6. Composé selon la revendication 1 dans lequel X représente un groupe R_2-CH dans lequel R_2 représente un groupe $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

7. Composé selon la revendication 6 dans lequel R_3 et R_4 représentent chacun un méthyle ou bien, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, constituent un cyclohexyle.

8. Composé selon la revendication 6 dans lequel R_5 et R_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle.

9. Composé selon la revendication 1 de formule :



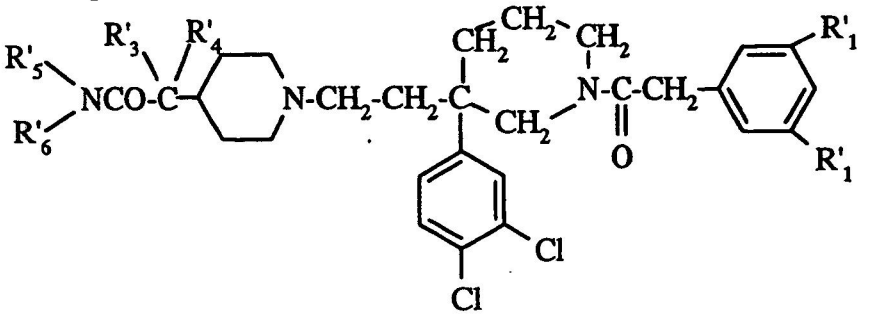
(I')

dans laquelle :

- R'_1 représente un atome de chlore, un méthyle, un éthyle ou un trifluorométhyle ;
- R'_3 et R'_4 représentent chacun un méthyle ou bien, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un cyclohexyle ;
- R'_5 et R'_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle ;

et ses sels avec des acides minéraux ou organiques, ses solvats et/ou ses hydrates.

10. Composé selon la revendication 1 de formule :



(I")

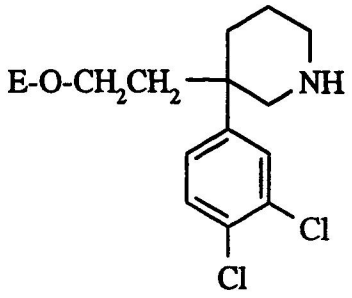
dans laquelle :

- R'_1 représente un atome de chlore, un méthyle, un éthyle ou un trifluorométhyle ;
- R'_3 et R'_4 représentent chacun un méthyle ou bien, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, constituent un cyclohexyle ;
- R'_5 et R'_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle ;

et ses sels avec des acides minéraux ou organiques, ses solvats et/ou ses hydrates.

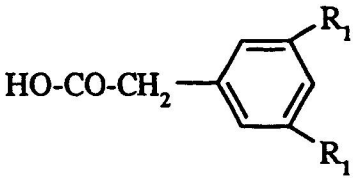
11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 de formule (I), (I'), (I") sous forme optiquement pure.
12. La 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, isomère (-), ses sels, ses solvats et/ou ses hydrates.
13. Procédé pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, de leurs sels, leurs solvats et/ou leurs hydrates, caractérisé en ce que :

1a) on traite un composé de formule :



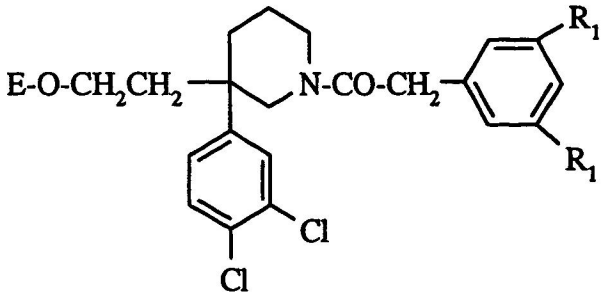
(II)

dans laquelle E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur, avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



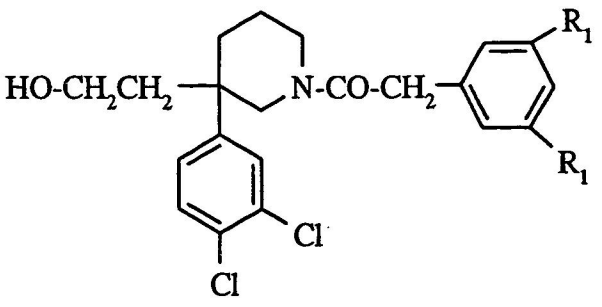
(III)

dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule :



(IV) ;

2a) éventuellement, lorsque E représente un groupe protecteur, on l'élimine par action d'un acide ou d'une base, pour obtenir l'alcool de formule :

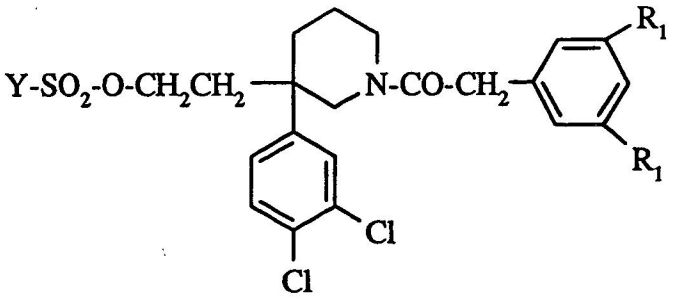


(IV, E = H) ;

3a) on traite l'alcool obtenu à l'étape 1a) ou à l'étape 2a) de formule (IV, E = H) avec un composé de formule :

$$Y\text{-}SO_2\text{-}Cl \qquad (V)$$

dans laquelle Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle, trifluorométhyle, pour obtenir un composé de formule :



(VI) ;

4a) on fait réagir le composé de formule (VI) avec un composé de formule :



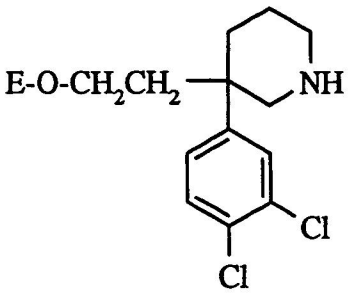
(VII)

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1;

5a) et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

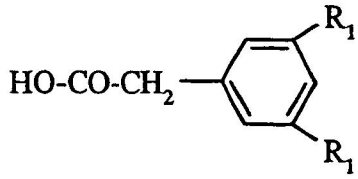
14. Procédé pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, de leurs sels, leurs solvats et/ou leurs hydrates, caractérisé en ce que :

1b) on traite le composé de formule :



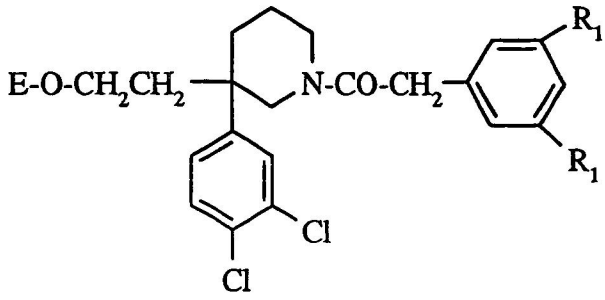
(II)

dans laquelle E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur, avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



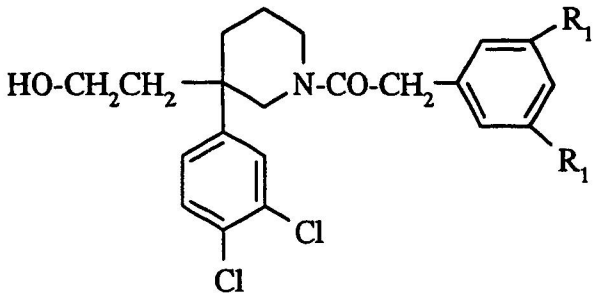
(III)

dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule :



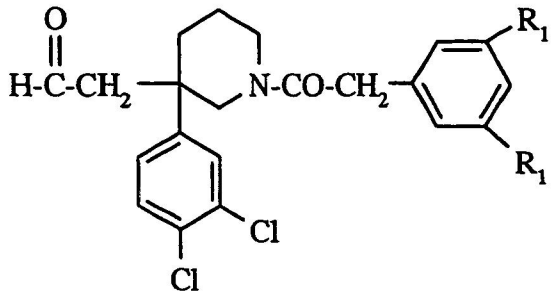
(IV) ;

éventuellement, lorsque E représente un groupe protecteur, on l'élimine par action d'un acide ou d'une base, pour obtenir l'alcool de formule :



(IV, E = H) ;

2b) on oxyde le composé de formule (IV, E = H) ainsi obtenu pour préparer un composé de formule :



(VIII)

3b) on fait réagir le composé de formule (VIII) avec un composé de formule :



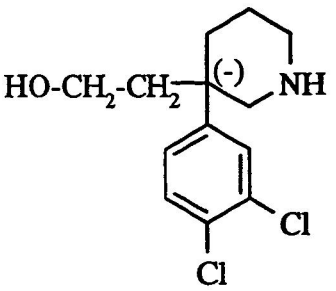
(VII)

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, en présence d'un acide, puis on réduit le sel d'imminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur ;

4b) et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

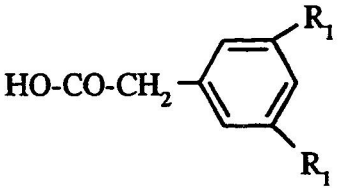
15. Procédé stéréospécifique pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, ayant la configuration (S), de leurs sels, de leurs solvats et/ou hydrates, caractérisé en ce que :

1d) on traite l'isomère (-) d'un composé de formule :



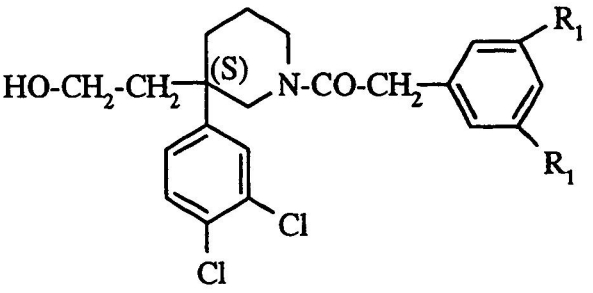
(II*, E=H)

avec un dérivé fonctionnel de l'acide de formule :



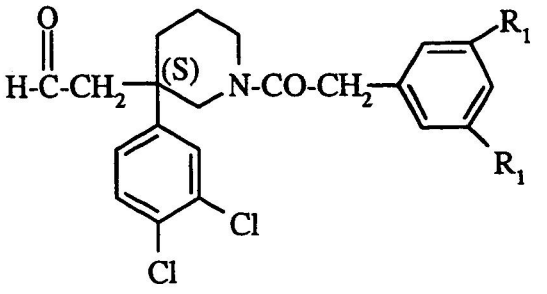
(III)

pour obtenir un composé de formule :



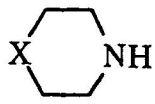
(IV*, E=H) ;

2d) on oxyde le composé de formule (IV*) pour obtenir un composé de formule:



(VIII*) ;

3d) on fait réagir le composé de formule (VIII*) avec un composé de formule :



(VII) ;

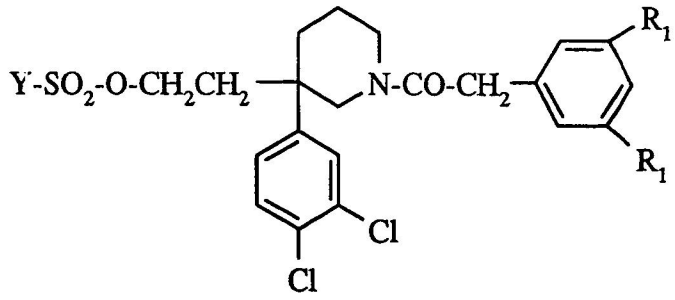
dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1,

en présence d'un acide, puis on réduit le sel d'iminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur ;

4d) et, éventuellement on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

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

on fait réagir un composé de formule :



(VI) ;

dans laquelle :

- Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle ;
- R_1 représente un atome de chlore, un atome de brome, un (C_1-C_3)alkyle ou un trifluorométhyle ;

avec un composé de formule :



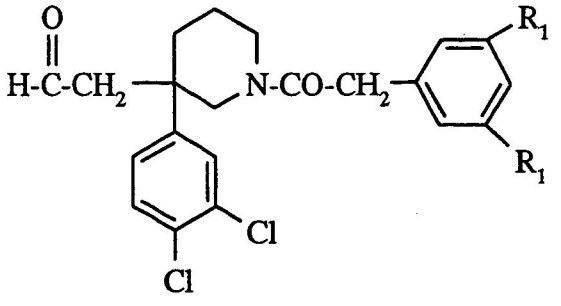
(VII)

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

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

on fait réagir le composé de formule :

197
196



(VIII)

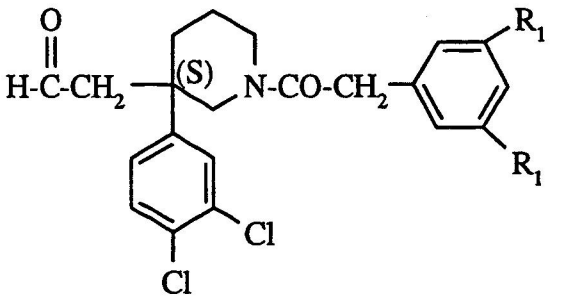
dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, avec un composé de formule :



(VII)

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, en présence d'un acide, puis on réduit le sel d'imminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur, et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

18. Procédé stéréospécifique pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, ayant la configuration (S), de leurs sels, leurs solvats et/ou leurs hydrates, caractérisé en ce que :
on fait réagir le composé de formule :



(VIII*)

dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, avec un composé de formule :



(VII)

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, en présence d'un acide, puis on réduit le sel d'imminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur, et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

19. Composition pharmaceutique comprenant en tant que principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou l'un de leurs sels, solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables.
20. Utilisation des composés de formule (I) selon la revendication 1 ou l'un de leurs sels, solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à traiter toute pathologie où la Substance P et les récepteurs NK_1 humains sont impliqués.
21. Utilisation selon la revendication 20, pour la préparation de médicaments destinés à traiter les pathologies du système respiratoire, gastro-intestinal, urinaire, immunitaire, cardiovasculaire, du système nerveux central ainsi que la douleur, la migraine, les inflammations, les nausées et les vomissements, les maladies de la peau.

199
197

TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD
FRANCESA
N° 99 04429
DE FECHA 07-04-1999

200
198

Traducción fiel de la patente depositada ante el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial de Francia, con fecha 7 de abril de 1999, bajo el número 99 04429.

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de piperidina, un procedimiento para su preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen como principio activo.

Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidina de uso terapéutico en los fenómenos patológicos que implican el sistema de taquiquininas, como por ejemplo de manera no limitativa: el dolor (L. Urban et al., TINS, 1994, 17, 432-438; L. Seguin et al., Pain, 1995, 61, 325-343; S. H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey), la alergia y la inflamación (S. H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey), los trastornos gastrointestinales (P. Holzer and U. Holzer-Petsche, Pharmacol. Ther., 1997, 73, 173-217 y 219-263), los trastornos respiratorios (J. Mizrahi et al., Pharmacology, 1982, 25, 39-50; C. Advenier et al., Eur. Respir. J., 1997, 10, 1892-1906; C. Advenier and X. Emonds-Alt, Pulmonary Pharmacol., 1996, 9, 329-333), los trastornos urinarios (S. H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey; C. A. Maggi, Progress in Neurobiology, 1995, 45, 1-98), los trastornos neurológicos, los trastornos neuropsiquiátricos (C. A. Maggi et al., J. Autonomic

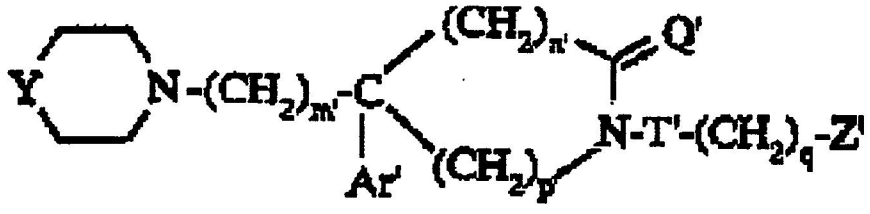
Pharmacol., 1993, 13, 23-93; M. Otsuka and K. Yoshioka, Physiol. Rev. 1993, 73, 229-308).

En los últimos años se han efectuado numerosos trabajos de investigación sobre las taquiquininas y sus receptores. Las taquiquininas son distribuidas a la vez en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico. Los receptores de las taquiquininas han sido reconocidos y son clasificados en tres tipos: NK_1, NK_2, NK_3. La sustancia P (SP) es el ligando endógeno de los receptores NK_1, la neuroquinina A (NK_A), el de los receptores NK_2 y la neuroquinina B (NK_B), el de los receptores NK_3.

Los receptores NK_1, NK_2, NK_3 han sido comprobados en diferentes especies.

Una revista de C. A. Maggi et al. (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93) y una revista de D. Regoli et al. (Pharmacol, Rev., 1994, 46, 551-599) hacen referencia a los receptores de las taquiquininas y sus antagonistas y exponen los estudios farmacológicos y las aplicaciones en terapéutica humana.

Numerosas patentes o solicitudes de patentes describen compuestos activos sobre los receptores de taquiquininas. Así, la solicitud de patente europea 0 512 901 se refiere a los compuestos de fórmula:

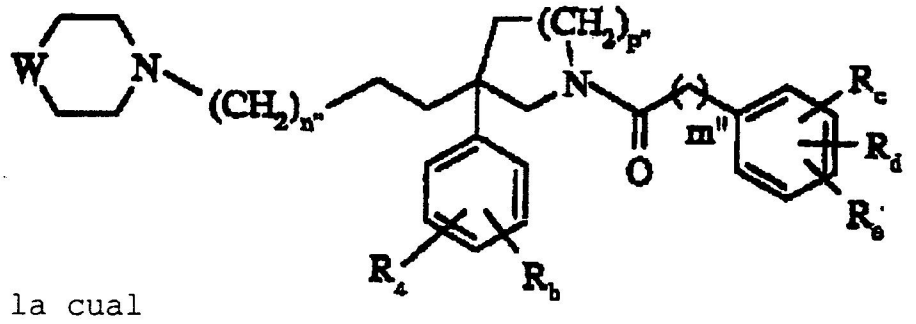


1

en la cual en particular:

- Q' representa un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno,
- T' = -C(O)- ó $-CH_2-$, y
- Y, Ar', Z', m', n', p' y q tienen diferentes valores.

La solicitud de patente EP-0- 714 891 se refiere a los compuestos de fórmula:



2

en la cual

- p´´ es 1, 2 ó 3;
- m´´ y n´´ son independientemente 0 a 6;
- W, R_a, R_b, R_c, R_d y R_e tienen diferentes valores.

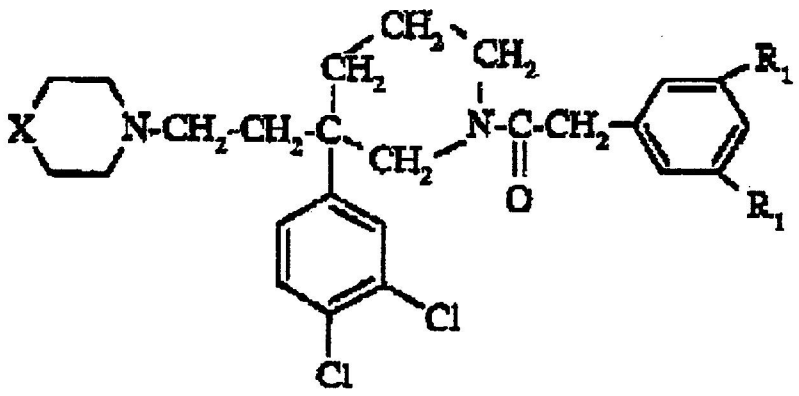
Ahora se han encontrado nuevos compuestos que presentan una muy fuerte afinidad y una gran selectividad para los receptores NK_1 humanos de la sustancia P y que son antagonistas de dichos receptores.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente

invención presentan una buena biodisponibilidad cuando son administrados por vía oral.

Estos compuestos pueden ser utilizados para la preparación de medicamentos útiles en el tratamiento de cualquier patología donde la sustancia P y los receptores NK_1 están implicados, sobre todo en el tratamiento de las patologías de los sistemas respiratorio, gastrointestinal, urinario, inmunitario, cardiovascular, nervioso central, así como en el tratamiento del dolor, de la migraña, de las inflamaciones, de las náuseas y de los vómitos, de las enfermedades de la piel.

Así, de acuerdo con uno de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto compuestos de fórmula:



(Ia)

en la cual:

- X representa un grupo $R_2-N<$; un grupo $R_2-CH<$;
- R_1 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un (C_1-C_3)alquilo o un trifluorometilo;
- R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$;

- R_3 y R_4 representan el mismo radical elegido entre un metilo, un etilo, un n-propilo o un n-butilo;
- o bien R_3 y R_4 juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados constituyen un (C_3-C_6)cicloalquilo;
- R_5 y R_6 representan cada uno independientemente un hidrógeno; un (C_1-C_3)alquilo;
- o bien R_5 y R_6 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados constituyen un radical heterocíclico elegido entre el acetidin-1-ilo, el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo, el tiomorfolin-4-ilo o el perhidroacepin-1-ilo; así como sus sales eventuales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención comprenden tanto los isómeros ópticamente puros como sus mezclas en cualquier proporción.

Pueden formarse sales de los compuestos de fórmula (I). Estas sales comprenden tanto aquéllas con ácidos minerales u orgánicos que permiten una separación o una cristalización conveniente de los compuestos de fórmula (I), tales como el ácido pícrico o el ácido oxálico o un ácido ópticamente activo, por ejemplo un ácido mandélico o canfosulfónico, como las que forman sales farmacéuticamente aceptables, tales como el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato, el hidrogenosulfato, el dihidrogenofosfato, el metansulfonato, el metilsulfato, el maleato, el fumarato, el succinato, el naftalen-2-sulfonato,

el gliconato, el gluconato, el citrato, el isetionato, el bencensulfonato, el paratoluensulfonato.

En la presente descripción, los grupos alquilos son rectos o ramificados.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual los sustituyentes R_1 representan un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual X representa un grupo $R_2-N<$ en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

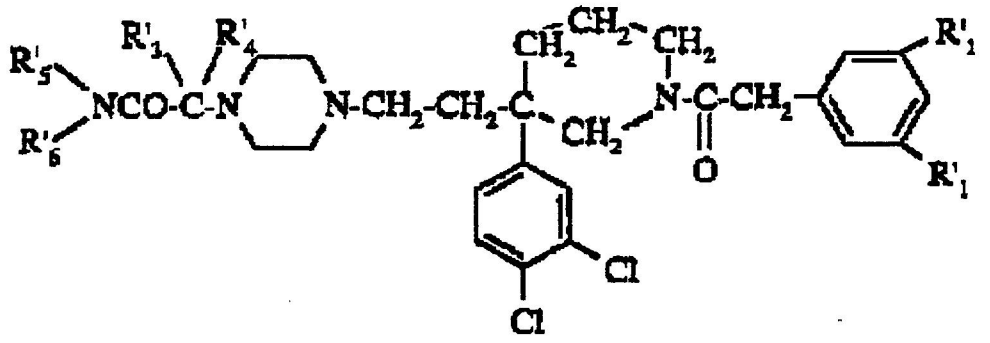
Particularmente, se prefieren los compuestos en los cuales R_3 y R_4 representan cada uno un metilo o bien junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo. Particularmente, se prefieren también los compuestos en los cuales R_5 y R_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la cual X representa un grupo $R_2-CH<$ en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

Particularmente, se prefieren los compuestos en los cuales R_3 y R_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo. Particularmente, se prefieren también los

compuestos en los cuales R_5 y R_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula:



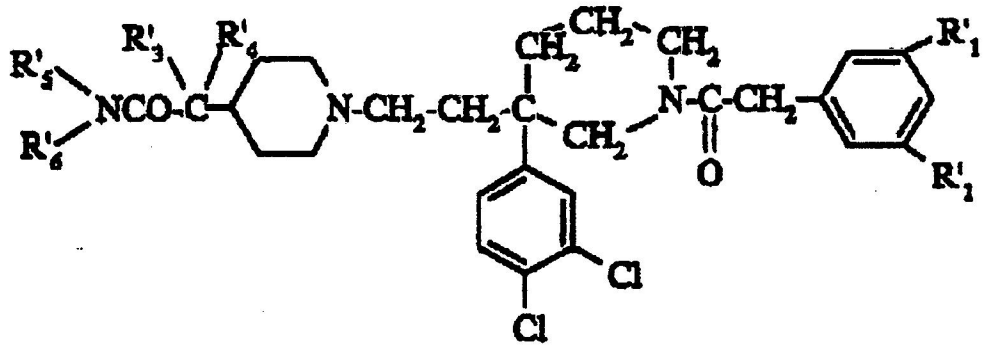
(I')

en la cual:

- R'_1 representa un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo;
- R'_3 y R'_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo;
- R'_5 y R'_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula:



(I')

en la cual:

- R'_1 representa un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo;
- R'_3 y R'_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo;
- R'_5 y R'_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo;

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I), (I´), (I´´) bajo forma ópticamente pura.

Se prefieren en particular los siguientes compuestos:

- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil]piperidina, isómero (-);
- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil]piperidina, isómero (-);

- la 3-[2-[4-(1-N,N-dimetilcarbamoil-1-metiletil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, isómero (-);
- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil]piperidina, isómero (-);
- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-[3,5-bis(trifluorometilfenil]acetil] piperidina, isómero (+);
- la 3-[2-[4-(1-carbamoilciclohexil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil]piperidina, isómero (-);
- la 3-[2-[4-(1-carbamoilciclohexil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil]piperidina, isómero (-);
- la 3-[2-[4-(1-carbamoilciclohexil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil]piperidina, isómero (-);
- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil]piperidina, isómero (+);
- la 3-[2-[4-(1-N,N-dimetilcarbamoil-1-metiletil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil] piperidina, isómero (+);
- la 3-[2-[4-(1-carbamoilciclohexil)piperacin-1-il]etil]-3-

(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil]piperidina, isómero (+);

- la 3-[2-[4-(1-carbamoilciclohexil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil]acetil] piperidina, isómero (+);

- la 3-[2-[4-(1-carbamoilciclohexil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil]acetil] piperidina, isómero (+);

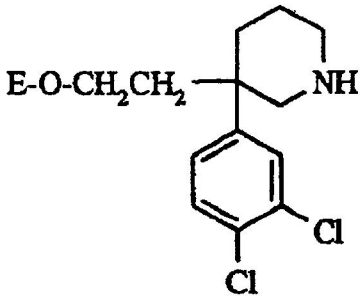
- la 3-[2-[4-(1-N,N-dimetilcarbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, isómero (-);

- la 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dietilfenil)acetil]piperidina, isómero (-);

así como sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos.

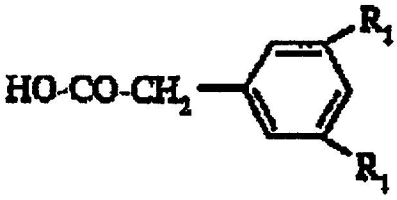
De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I), de sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos, caracterizado porque:

1a) se trata un compuesto de fórmula:



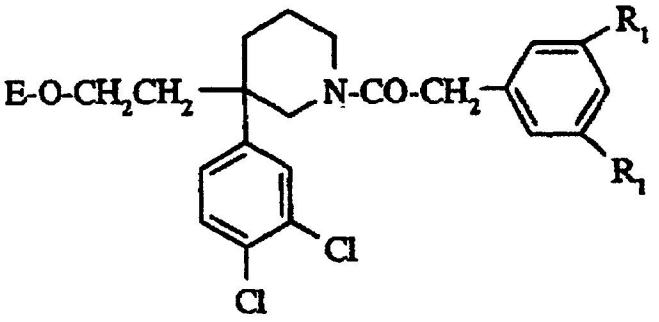
(II)

en la cual E representa el hidrógeno o un grupo O-protector, con un derivado funcional de un ácido de fórmula:



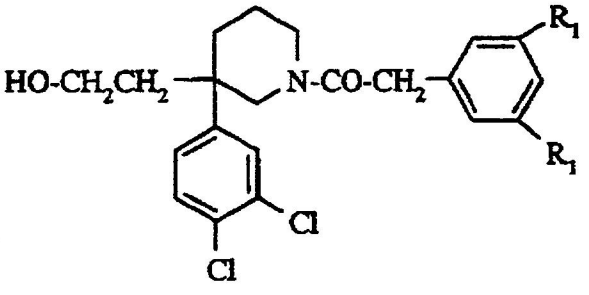
(III)

en la cual R_1 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I), para obtener un compuesto de fórmula:



(IV) ;

2a) eventualmente, cuando E representa un grupo protector, se lo elimina por acción de un ácido o de una base, para obtener el alcohol de fórmula:

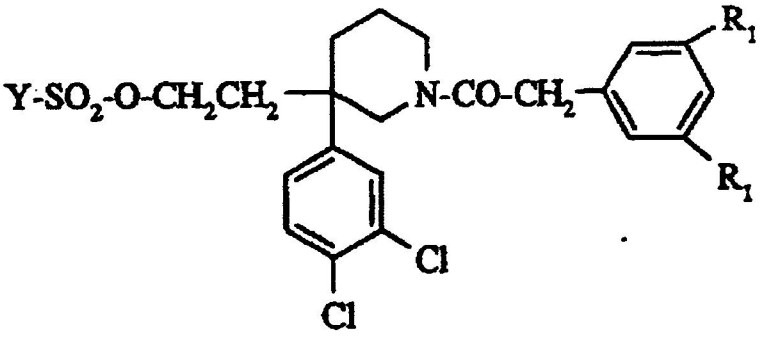


(IV, E = H) ;

3a) se trata el alcohol obtenido en la etapa 1a) o en la etapa 2a) de fórmula (IV, E = H) con un compuesto de fórmula:

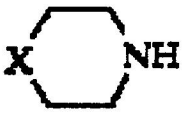
$Y-SO_2-Cl$ (V)

en la cual Y representa un grupo metilo, fenilo, tolilo, trifluorometilo, para obtener un compuesto de fórmula:



(VI) ;

4a) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula:



(VII)

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I);

5a) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

Cuando E representa un grupo O-protector, éste se elige entre los grupos O-protectores clásicos muy conocidos por el especialista, tales como, por ejemplo, el tetrahidropiran-2-ilo, el benzoílo o un (C_1-C_4)alquilcarbonilo.

En la etapa 1a), como derivado funcional del ácido (III), se utiliza el ácido mismo, o bien uno de los derivados

funcionales que reaccionan con las aminas, por ejemplo un anhídrido, un anhídrido mixto, el cloruro de ácido, o un éster activado, como el éster de paranitrofenilo.

Cuando se aplica el ácido de fórmula (III) mismo, se opera en presencia de un agente de acoplamiento utilizado en química peptídica tal como el 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida o el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio en presencia de una base tal como la trietilamina o la N,N-diisopropiletilamina, en un solvente inerte tal como el diclorometano o la N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Cuando se utiliza un cloruro de ácido, la reacción se efectúa en un solvente inerte tal como el diclorometano o el benceno, en presencia de una base tal como la trietilamina o la N-metilmorfolina y a una temperatura comprendida entre -60°C y la temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (IV) así obtenido es desprotegido eventualmente en la etapa 2a) según métodos conocidos por el especialista. Por ejemplo, cuando E representa un grupo tetrahidropiran-2-ilo, la desprotección se efectúa por hidrólisis ácida utilizando el ácido clorhídrico en un solvente tal como el éter, el metanol o la mezcla de estos solventes, o utilizando el *p*-toluensulfonato de piridinio en un solvente tal como el metanol o incluso utilizando una resina Amberlyst® en un solvente tal como el metanol. La reacción se efectúa a

una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del solvente. Cuando E representa un grupo benzoílo o un grupo (C_1-C_4)alquilcarbonilo, la desprotección se efectúa por hidrólisis en medio alcalino utilizando por ejemplo un hidróxido de metal alcalino tal como el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio o el hidróxido de litio, en un solvente inerte tal como el agua, el metanol, el etanol, el dioxano o una mezcla de estos solventes, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del solvente.

En la etapa 3a), la reacción del alcohol de fórmula (IV, E = H) con un cloruro de sulfonilo de fórmula (V) se efectúa en presencia de una base tal como la trietilamina, la piridina, la N,N-diisopropiletilamina o la N-metilmorfolina, en un solvente inerte tal como el diclorometano, el benceno o el tolueno, a una temperatura comprendida entre -20°C y la temperatura de reflujo del solvente.

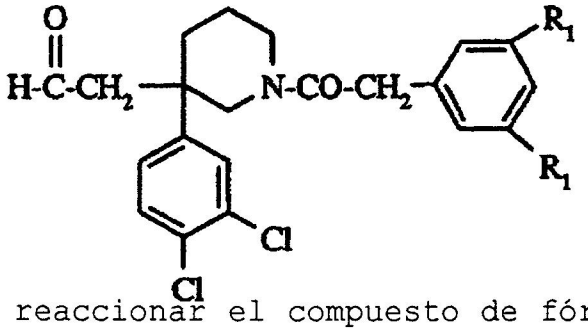
El compuesto de fórmula (VI) así obtenido es puesto en reacción en la etapa 4a), con un compuesto de fórmula (VII). La reacción se efectúa en un solvente inerte tal como la N,N-dimetilformamida, el acetonitrilo, el cloruro de metileno, el tolueno o el isopropanol y en presencia o en ausencia de una base. Cuando se utiliza una base, ésta es elegida entre las bases orgánicas tales como la trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina o la N-metilmorfolina o entre los

carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino tales como el carbonato de potasio, el carbonato de sodio o el bicarbonato de sodio. En ausencia de base, la reacción se efectúa utilizando un exceso del compuesto de fórmula (VII) y en presencia de un yoduro de metal alcalino tal como el yoduro de potasio o el yoduro de sodio. La reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C.

De acuerdo con una variante del procedimiento:

1b) se procede como en la etapa 1a) y eventualmente la etapa 2a);

2b) se oxida el compuesto de fórmula (IV, E = H) así obtenido para preparar un compuesto de fórmula:



(VIII) ;

3b) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (VII) tal como se definió precedentemente, en presencia de un ácido, luego se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor;

4b) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

De acuerdo con la variante del procedimiento, en la etapa 2b) se somete el alcohol de fórmula (IV, E = H) a una oxidación

para obtener un aldehído de fórmula (VIII). La reacción de oxidación se efectúa utilizando por ejemplo el cloruro de oxalilo, el dimetilsulfóxido y la trietilamina en un solvente tal como el diclorometano y a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura ambiente.

Luego, en la etapa 3b), se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VII) con un aldehído de fórmula (VIII) en presencia de un ácido tal como el ácido acético, en un solvente inerte tal como el metanol o el diclorometano, para formar *in-situ* una imina intermediaria que es reducida químicamente utilizando por ejemplo el cianoborohidruro de sodio o el triacetoxiborohidruro de sodio, o catalíticamente utilizando el hidrógeno y un catalizador como el paladio sobre carbón o el níquel de Raney®.

Se obtienen finalmente los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención.

Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos son aislados bajo forma de base libre o de sal, según las técnicas clásicas.

Cuando los compuestos de fórmula (I) son obtenidos bajo forma de base libre, la salificación se efectúa por tratamiento con el ácido elegido en un solvente orgánico. Por tratamiento de la base libre, disuelta por ejemplo en un éter tal como el éter dietílico o en un alcohol tal como el propan-2-ol o en la acetona o en el diclorometano, o en el acetato de etilo con una solución del ácido elegido entre uno de los solventes mencionados, se obtiene la sal correspondiente que es aislada

según las técnicas clásicas.

Así, se prepara por ejemplo el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato, el hidrogenosulfato, el dihidrogeno fosfato, el metansulfonato, el oxalato, el maleato, el succinato, el fumarato, el naftalen-2-sulfonato, el bencensulfonato, el paratoluensulfonato.

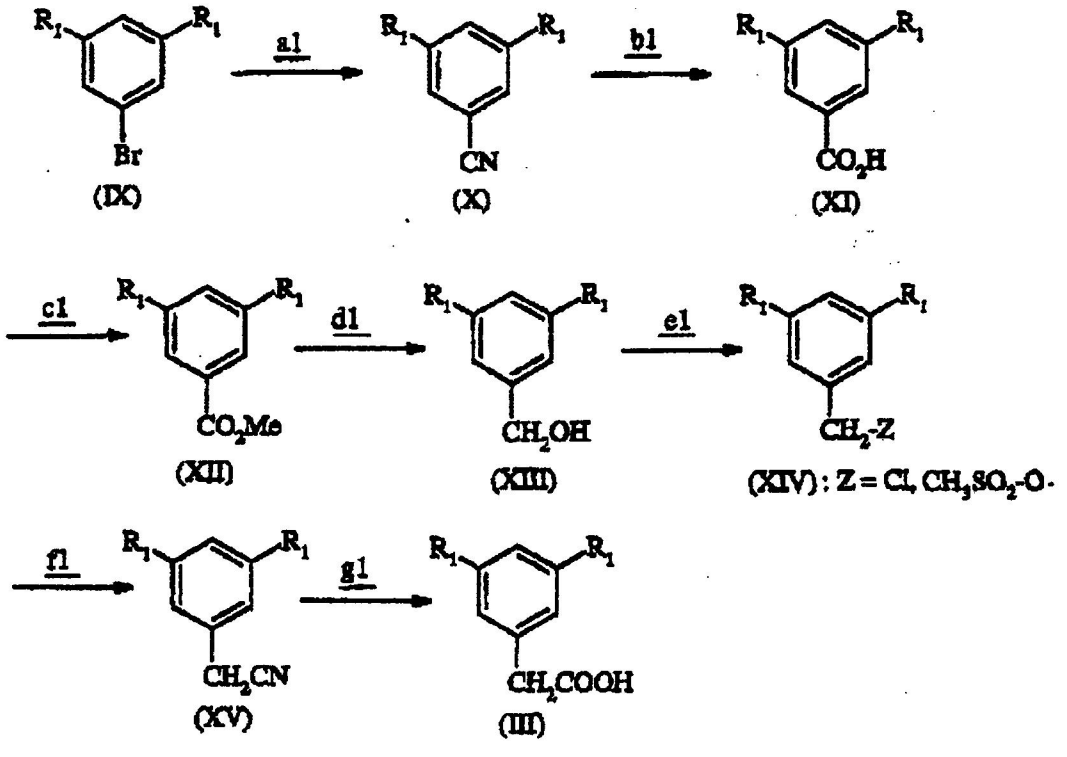
Al final de la reacción, los compuestos de fórmula (I) pueden ser aislados bajo forma de una de sus sales, por ejemplo el clorhidrato o el oxalato; en este caso, si es necesario, la base libre puede ser preparada por neutralización de dicha sal con una base mineral u orgánica, tal como el hidróxido de sodio o la trietilamina o con un carbonato o bicarbonato alcalino, tal como el carbonato o bicarbonato de sodio o de potasio.

Los compuestos de fórmula (II) se preparan por métodos conocidos, en particular los descriptos en las solicitudes EP-A-0 512 901 y EP-A-0 591 040.

Los compuestos de fórmula (III) son comerciales o están preparados según métodos conocidos.

Así por ejemplo, se preparan los compuestos de fórmula (III) según el ESQUEMA 1 que sigue.

ESQUEMA 1



Las etapas a1 y b1 del ESQUEMA 1 son realizadas de acuerdo a los métodos descriptos en J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3280-3282.

En la etapa c1 se prepara un éster de fórmula (XII) a partir de un ácido de fórmula (XI) según los métodos conocidos por el especialista.

El éster (XII) así obtenido es reducido en la etapa d1 en alcohol de fórmula (XIII) según los métodos conocidos por el especialista.

Las etapas e1 y f1 se realizan de acuerdo con los métodos que se describen en J. Med. Chem., 1973, 16, 684-687.

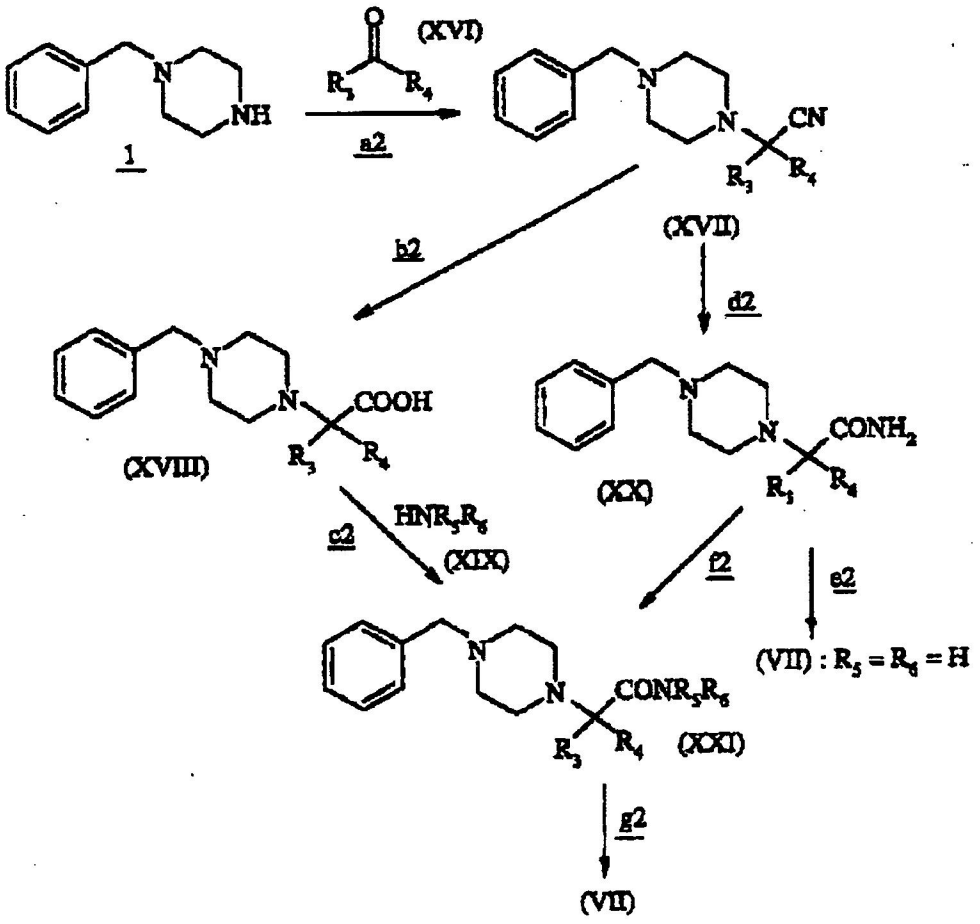
Los derivados fenilacetonitrilo de fórmula (XV) así

obtenidos son hidrolizados en la etapa g1 en compuestos de fórmula (III) según los métodos descriptos en J. Org. Chem., 1968, 33, 4288 o en EP-A-0 714 891.

Los derivados bromados de fórmula (IX) son conocidos o preparados según métodos conocidos, tales como los descriptos en J. Org. Chem., 1971, 36(1), 193-196, o en J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3280-3282.

Los compuestos de fórmula (VII) en la cual X representa un grupo $R_2-N<$ en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$ se preparan según el ESQUEMA 2 que sigue:

ESQUEMA 2



En la etapa a2 del ESQUEMA 2, se hace reaccionar el compuesto 1 con una cetona de fórmula (XVI), en presencia de 2-hidroxiisobutinitrilo, según el método descripto en Eur. J. Med. Chem., 1990, 25, 609-615.

El derivado nitrilo de fórmula (XVII) así obtenido es hidrolizado en la etapa b2 según los métodos conocidos por el especialista para producir un derivado ácido de fórmula (XVIII).

El ácido (XVIII) es puesto en reacción en la etapa c2 con una amina de fórmula (XIX) según los métodos clásicos del acoplamiento peptídico para producir el derivado (XXI).

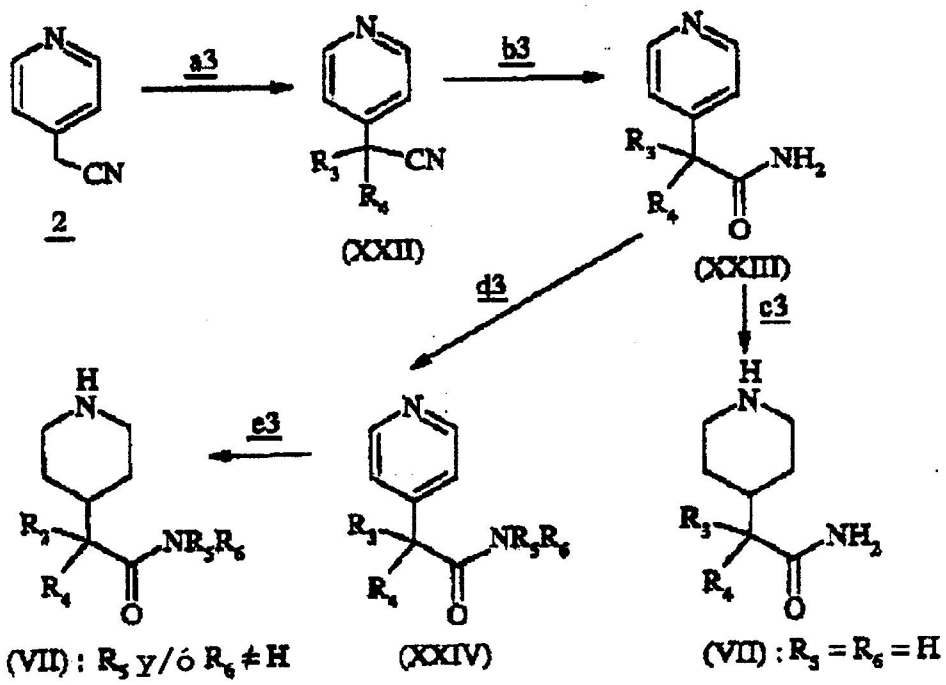
Alternativamente, se hidroliza, en la etapa d2, el derivado nitrilo de fórmula (XVII) según los métodos conocidos para obtener el derivado carboxamida de fórmula (XX), que es desprotegido eventualmente en la etapa e2, según los métodos clásicos, para obtener el compuesto (VII) en el cual R_5=R_6 = H.

En la etapa f2, por reacción del compuesto de fórmula (XX), en presencia de una base fuerte, respectivamente, con un halogenuro de (C_1-C_3)alquilo, o sucesivamente con dos halogenuros de (C_1-C_3)alquilo, o con un dihalogenuro de fórmula Hal-R_5-R_6-Hal, según los métodos clásicos de alquilación, se prepara un compuesto de fórmula (XXI) en la cual respectivamente R_5 representa un (C_1-C_3)alquilo y R_6 = H, o R_5 y R_6 representan cada uno independientemente un (C_1-C_3)alquilo, o R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados constituyen un heterociclo.

El compuesto (XXI) así obtenido está desprotegido en la etapa g2, según los métodos conocidos, para producir el compuesto (VII) esperado.

Los compuestos de fórmula (VII) en la cual X representa un grupo $R_2-\underset{\backslash}{\overset{/}{C}}H$ en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$ se preparan según el ESQUEMA 3 que sigue.

ESQUEMA 3



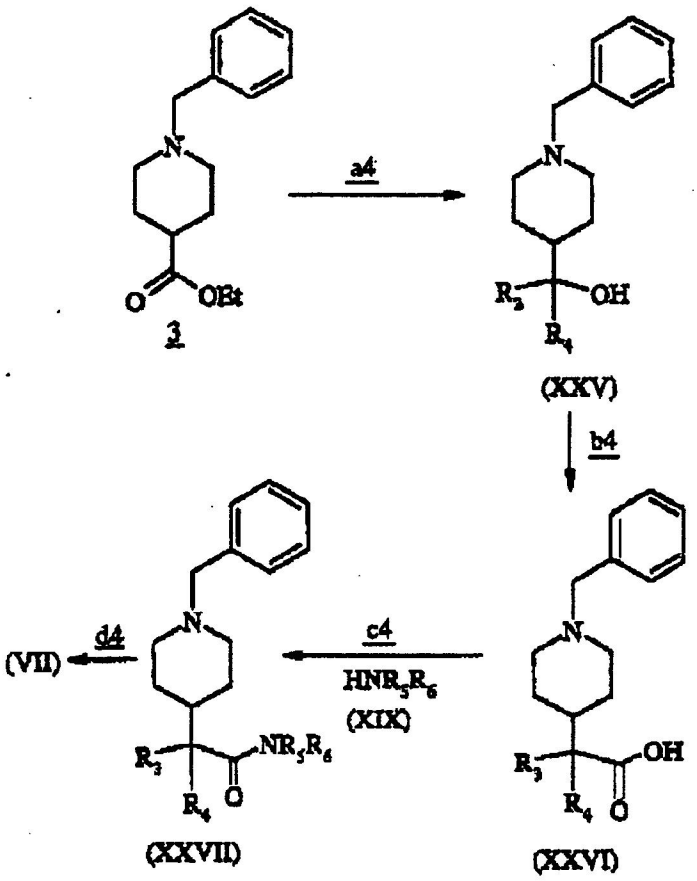
En la etapa a3 del ESQUEMA 3, la reacción del compuesto 2, en presencia de una base fuerte, con respectivamente un halogenuro de (C_1-C_4)alquilo lineal, o con un dihalogenuro de fórmula $Hal(CH_2)_m$-Hal en la cual m= 2 a 5 y Hal representa un átomo de halógeno, según los métodos clásicos de alquilación, permite obtener el compuesto de fórmula (XXII) en la cual, respectivamente, R_3 y R_4 representan cada uno un (C_1-C_4)alquilo lineal o, junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, constituyen un (C_3-C_6)cicloalquilo.

El derivado nitrilo (XXII) así obtenido es hidrolizado en la etapa b3 según los métodos conocidos por el especialista para producir el derivado carboxamida (XXIII). Eventualmente, en la etapa c3, se hidrogena, en presencia de un catalizador tal como el óxido de platino, el ciclo piridina según los métodos clásicos, para obtener un compuesto de fórmula (VII) en la cual R_5 y R_6 = H.

En la etapa d5, por reacción de alquilación, según los métodos clásicos precedentemente descriptos, del compuesto de fórmula (XXIII), luego reducción, por hidrogenación catalítica clásica, del compuesto (XXIV) así obtenido, se obtiene un compuesto de fórmula (VII) en la cual R_5 y/o $R_6 \neq$ H.

También pueden obtenerse los compuestos de fórmula (VII) en la cual X representa un grupo $-CH-CR_3R_4CONR_5R_6$ según el ESQUEMA 4 que sigue.

ESQUEMA 4



En la etapa a4 del ESQUEMA 4, la reacción del compuesto 3 con un derivado organolitiano u organomagnesiano apropiado tal como, por ejemplo, el metillitio, el cloruro de etilmagnesio, el cloruro de propilmagnesio o el pentano-1,5-di(magnesio cloruro), según los métodos descriptos en EP-A-0 625 509, permite obtener el alcohol de fórmula (XXV).

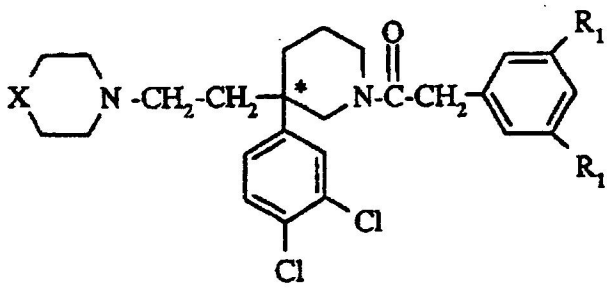
El alcohol (XXV) así obtenido es oxidado en la etapa b4 en ácido de fórmula (XXVI) según el método descripto en Helvetica Chimica Acta, 1972, 55(7), 2439.

El ácido (XXVI) es puesto en reacción en la etapa c4 con una amina de fórmula (XIX) según los métodos clásicos del acoplamiento peptídico para producir el compuesto (XXVII).

El compuesto (XXVII) es desprotegido en la etapa d4, según los métodos conocidos, para producir el compuesto (VII) esperado.

El compuesto 3 se prepara por reacción del isonipecotato de etilo con bromuro de bencilo, en presencia de una base, según los métodos clásicos de alquilación.

La resolución de las mezclas racémicas de los compuestos de fórmula (I) permite aislar los enantiómeros de fórmula



(I*)

en la cual:

- "*" significa que el átomo de carbono así marcado tiene la configuración absoluta (S) o (R) determinada;
- X y R_1 son tal como fueron definidos para un compuesto de fórmula (I);

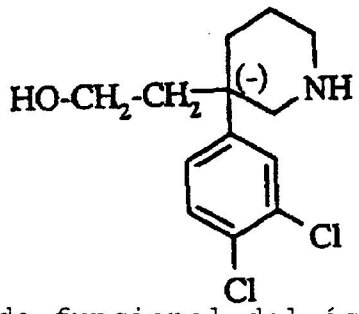
así como sus sales eventuales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

Sin embargo es preferible efectuar el desdoblamiento de las mezclas racémicas a partir del compuesto intermediario de

fórmula (II, E=H) útil para la preparación del compuesto de fórmula (I) tal como se describe en las solicitudes de patente: EP-A-0612716 y EP-A-0591040.

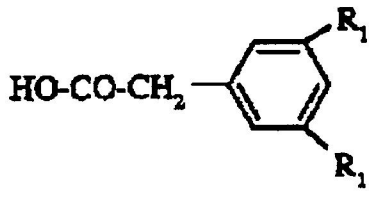
De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un procedimiento estereoespecífico para la preparación de los compuestos de fórmula (I) con la configuración (S), de sus sales, de sus solvatos y/o hidratos, caracterizado porque:

1d) se trata el isómero (-) de un compuesto de fórmula:



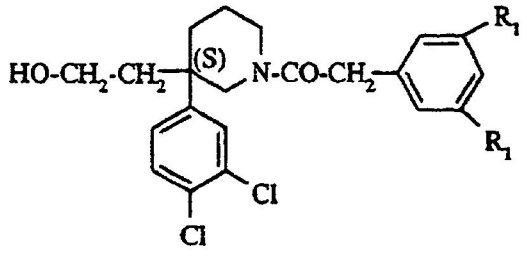
(II*, E=H)

con un derivado funcional del ácido de fórmula:



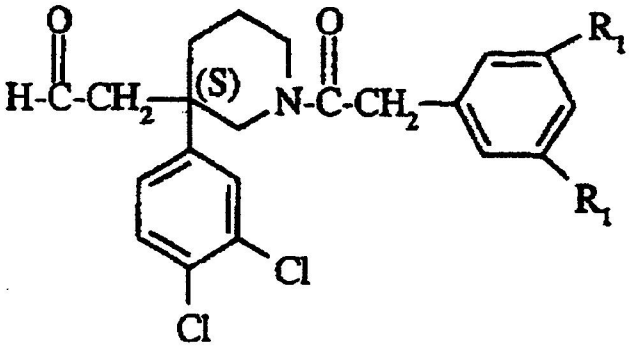
(III)

para obtener un compuesto de fórmula:



(IV*, E=H);

2d) se oxida el compuesto de fórmula (IV*) para obtener un compuesto de fórmula:



(VIII*) ;

3d) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VIII*) con un compuesto de fórmula:



(VII) ;

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I),

en presencia de un ácido, luego se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor;

4d) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

Los compuestos de fórmula (I) mencionados comprenden también aquéllos en los cuales uno o varios átomos de hidrógeno o de carbono han sido reemplazados por su isótopo radiactivo, por ejemplo el tritio o el carbono-14. Tales compuestos marcados son útiles en trabajos de investigación, de

metabolismo o de farmacocinética, en ensayos bioquímicos como ligandos de receptores.

Los compuestos de acuerdo con la invención han sido objeto de ensayos bioquímicos.

La afinidad de los compuestos para los receptores de las taquiquininas ha sido evaluada in vitro por varios ensayos bioquímicos utilizando radioligandos:

1) El enlace de [^{125}I] BH-SP (Sustancia P marcada con yodo-125 por medio del reactivo de Bolton-Hunter) a los receptores NK_1 de las células linfoblásticas humanas (D. G. Payan et al., J. Immunol., 1984, 133, 3260-3265).

2) El enlace [^{125}I] His-NK_A a los receptores clonados NK_2 humanos expresados por células CHO (Y. Takeda et al., J. Neurochem., 1992, 59, 740-745).

3) El enlace [^{125}I] His [MePhe^7] NK_B a los receptores NK_3 del córtex cerebral de rata, del córtex cerebral de cobayo y del córtex cerebral de roedor africano, así como a los receptores clonados NK_3 humanos expresados por células CHO (Buell et al., FEBS Letters, 1992, 299, 90-95).

Los ensayos han sido efectuados según X. Emonds-Alt et al. (Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413; Life Sci., 1995, 56, PL 27-32).

Los compuestos de acuerdo con la invención inhiben fuertemente el enlace de la sustancia P a los receptores NK_1 de las células linfoblásticas humanas IM9. La constante de

inhibición Ki para los receptores de las células linfoblásticas humanas es del orden de 10^{-11}M.

Las constantes de inhibición Ki para los receptores clonados NK_2 humanos son del orden de 10^{-8}M y las constantes de inhibición Ki para los receptores clonados NK_3 humanos son superiores a 10^{-7}M.

Los compuestos de fórmula (I) son antagonistas potentes y selectivos de los receptores NK_1 humanos de la sustancia P.

Así, los compuestos de fórmula (I) han sido evaluados también in vivo sobre modelos animales.

En el roedor africano, un comportamiento de rotación es inducido por administración intrastriatal de un agonista específico de los receptores NK_1: el septida; se ha constatado que una aplicación unilateral de septida en el estriato de roedor africano provoca fuertes rotaciones contralaterales que son inhiben por los compuestos de fórmula (I) administrados ya sea por vía intraperitoneal o por vía oral. Este test ha sido adaptado del método descripto por M. Jung et al., Neuropharmacology, 1994, 33 (2), 167-179.

Estos resultados muestran que los compuestos de fórmula (I) son activos por vía oral, que pasan la barrera hematomeníngea y que pueden bloquear, al nivel del sistema nervioso central, la acción propia de los receptores NK_1.

Los compuestos de fórmula (I) han sido evaluados en el test de broncoconstricción en el cobayo, según el método

descripto por X. Emonds-Alt et al., European Journal of Pharmacology, 1993, 250, 403-413. Los compuestos de fórmula (I) administrados por vía intravenosa antagonizan fuertemente la broncoconstricción inducida por administración intravenosa de septida en el cobayo en estas condiciones experimentales.

La actividad farmacológica in vivo de los compuestos de fórmula (I) también fue evaluada en el modelo de hipotensión en el perro, según el método descripto por X. Emonds-Alt et al., Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413. Los compuestos de fórmula (I) administrados por vía intravenosa inhiben fuertemente la hipotensión inducida por administración intravenosa de [Sar^9, $Met(O_2)^{11}$]sustancia P en el perro anestesiado en estas condiciones experimentales.

Estos resultados demuestran que los compuestos de fórmula (I) bloquean al nivel del sistema nervioso periférico la acción propia de los receptores NK_1.

Los compuestos de la presente invención son en particular principios activos de composiciones farmacéuticas, cuya toxicidad es compatible con su utilización como medicamentos.

Los compuestos de fórmula (I) mencionados pueden utilizarse en dosis diarias de 0,01 a 100 mg por kilo de peso corporal del mamífero a tratar, preferentemente en dosis diarias de 0,1 a 50 mg/kg. En el ser humano, la dosis puede variar preferentemente de 0,1 a 4000 mg por día, más particularmente de 0,5 a 1000 mg según la edad del paciente a

tratar o el tipo de tratamiento: profiláctico o curativo.

Para su utilización como medicamentos, los compuestos de fórmula (I) son administrados generalmente en unidades de dosaje. Dichas unidades de dosaje son formuladas preferentemente en composiciones farmacéuticas en las cuales el principio activo es mezclado con un excipiente farmacéutico.

Así, según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración por vía oral, sublingual, inhalada, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, los principios activos pueden ser administrados bajo formas unitarias de administración, en mezcla con soportes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las grageas, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual y bucal, los aerosoles, las formas de administración tópica, los implantes, las formas de administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y las formas de administración rectal.

Cuando se prepara una composición sólida en forma de

comprimidos o de grageas, se agrega al principio activo, micronizado o no, un vehículo farmacéutico que puede estar compuesto por diluyentes como por ejemplo la lactosa, la celulosa microcristalina, el almidón y adyuvantes de formulación como ligantes (polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, etc.), agentes de escurrimiento como la sílice, lubricantes como el estearato de magnesio, el ácido esteárico, el tribehenato de glicerol, el estearilfumarato de sodio.

Pueden agregarse a la formulación agentes humectantes o tensioactivos tales como el laurilsulfato de sodio.

Los comprimidos pueden ser elaborados mediante diferentes técnicas, compresión directa, granulación seca, granulación húmeda, fusión en caliente.

Los comprimidos pueden ser simples o encapsulados (con sacarosa por ejemplo) o revestidos con diversos polímeros u otras materias apropiadas.

Los comprimidos pueden tener una liberación flash, retardada o prolongada elaborando matrices poliméricas o utilizando polímeros específicos al nivel del peliculado.

Se obtiene una preparación en gragea por simple mezcla del principio activo con vehículos farmacéuticos secos (simple mezcla o granulación seca, húmeda, fusión en caliente), líquidos o semisólidos.

Las grageas pueden ser blandas o duras, peliculadas o no

de manera tal de tener una actividad flash, prolongada o retardada (por ejemplo por una forma entérica).

Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener el principio activo junto con un edulcorante, preferentemente acalórico, metilparabén o propilparabén como antiséptico, así como un agente saborizante y un colorante apropiado.

Los polvos o los gránulos dispersables en el agua pueden contener el principio activo en mezcla con agentes de dispersión, agentes humectantes o agentes de puesta en suspensión, como la polivinilpirrolidona, así como con edulcorantes o correctores del sabor.

Para una administración rectal, se recurre a supositorios que son preparados con ligantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

Para una administración parenteral, intranasal o intraocular, se utilizan suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que contienen agentes de dispersión y/o agentes solubilizantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo el propilenglicol o el butilenglicol.

Así, para preparar una solución acuosa inyectable por vía intravenosa, puede utilizarse un cosolvente como por ejemplo un alcohol tal como el etanol o un glicol como el polietilenglicol o el propilenglicol, y un tensioactivo

hidrófilo tal como el Tween® 80. Para preparar una solución oleosa inyectable por vía intramuscular, puede disolverse el principio activo con un triglicérido o un éster de glicerol.

Para la administración local, pueden utilizarse cremas, pomadas, geles, colirios.

Para la administración transdérmica, pueden utilizarse patches en forma multilaminada o con reservorio en el cual el principio activo puede encontrarse en solución alcohólica.

Para una administración por inhalación, se utiliza un aerosol que contiene por ejemplo trioleato de sorbitán o ácido oleico, así como triclorofluorometano, diclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano o cualquier otro gas propulsor biológicamente compatible; también puede utilizarse un sistema que contiene el principio activo solo o asociado con un excipiente, en forma de polvo.

El principio activo puede presentarse también en forma de complejo con una ciclodextrina, por ejemplo, α, β, γ-ciclodextrina, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina, metil-β-ciclodextrina.

El principio activo puede ser formulado también en forma de microcápsulas o microesferas, eventualmente con uno o varios soportes o aditivos.

Entre las formas de liberación prolongada útiles en el caso de tratamientos crónicos, pueden utilizarse implantes. Estos pueden ser preparados en forma de suspensión oleosa o en

forma de suspensión de microesferas en un medio isotónico.

En cada unidad de dosaje el principio activo de fórmula (I) está presente en las cantidades adaptadas a las dosis diarias consideradas. En general, cada unidad de dosaje se ajusta adecuadamente según el dosaje y el tipo de administración previsto, por ejemplo comprimidos, grageas y similares, sobres, ampollas, jarabes y similares, gotas de manera tal que dicha unidad de dosaje contenga de 0,1 a 1000 mg de principio activo, preferentemente de 0,5 a 250 mg que deben administrarse una a cuatro veces por día.

Si bien estos dosajes son ejemplos de situaciones promedio, puede haber casos particulares en los que son adecuados dosajes más altos o más bajos, dosajes que también pertenecen a la invención. Según la práctica habitual, el dosaje adecuado para cada paciente está determinado por el médico según el modo de administración, la edad, el peso y la respuesta de dicho paciente.

Las composiciones mencionadas también pueden contener otros productos activos tales como, por ejemplo, broncodilatadores, antitusivos, antihistamínicos, antiinflamatorios, antieméticos, agentes de quimioterapia.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de los compuestos de fórmula (I), o de una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamentos destinados a

tratar todo tipo de patología donde la sustancia P y los receptores NK_1 humanos están implicados.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de los compuestos de fórmula (I) o de una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación de medicamentos destinados a tratar las patologías del sistema respiratorio, gastrointestinal, urinario, inmunitario, cardiovascular o del sistema nervioso central, así como el dolor, la migraña, las inflamaciones, las náuseas y los vómitos, las enfermedades de la piel.

Por ejemplo y de manera no limitativa, los compuestos de fórmula (I) son útiles:

- como analgésico, en particular en el tratamiento de dolores traumáticos tales como los dolores postoperatorios; de la neuralgia del plexo braquial; de dolores crónicos tales como los dolores artríticos causados por la osteoartritis, la artritis reumatoidea o la artritis psoriática; de dolores neuropáticos tales como la neuralgia postherpética, la neuralgia del trigémino, la neuralgia segmental o intercostal, la fibromialgia, la causalgia, la neuropatía periférica, la neuropatía diabética, las neuropatías inducidas por una quimioterapia, las neuropatías relacionadas con el SIDA, la neuralgia occipital, la neuralgia geniculada, la neuralgia glosofaríngea; de dolores de la ilusión de los amputados; de

diversas formas de dolor de cabeza tal como la migraña crónica o aguda, de dolor temporomandibular, de dolor del seno maxilar, del neuralgismo facial, de odontalgia; de dolor del paciente afectado de cáncer; de dolor de origen visceral; de dolor gastrointestinal; de dolor debido a la compresión nerviosa; de dolores debidos a la práctica intensiva de un deporte; de la dismenorrea; de dolor menstrual; de dolor debido a una meningitis, a una aracnoiditis; de dolor muscoesquelético; de dolores lumbares debidos a una estenosis espinal, a un disco prolabado, a una ciática; de dolor de anginas; de dolores causados por una espondilitis anquilosante; de dolores asociados a la gota; de dolores asociados a las quemaduras, a la cicatrización, a una dermatosis pruriginosa; de dolor talámico;

- como antiinflamatorio, en particular para tratar las inflamaciones en el asma, la gripe, las bronquitis crónicas, la tos, las alergias, el broncoespasmo y la artritis reumatoidea; las enfermedades inflamatorias del sistema gastrointestinal, por ejemplo la enfermedad de Crohn, las colitis ulcerativas, las pancreatitis, las gastritis, la inflamación de los intestinos, los trastornos causados por los antiinflamatorios no esteroideos, los efectos inflamatorios y secretorios debidos a las infecciones bacterianas, por ejemplo al Clostridium difícil; las enfermedades inflamatorias de la piel, por ejemplo el herpes y el eccema; las enfermedades

inflamatorias de la vejiga tales como la cistitis y la incontinencia; las inflamaciones oftálmicas tales como la conjuntivitis, la vitreorretinopatía; las inflamaciones dentarias tales como la gingivitis y periodontitis;

- en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, en particular de la piel como la urticaria, las dermatitis de contacto, las dermatitis atópicas y enfermedades respiratorias como las rinitis;

- en el tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central, en particular de las psicosis tales como la esquizofrenia, la manía y la demencia; desórdenes congnitivos tal como la enfermedad de Alzheimer, la ansiedad, la demencia asociada con el SIDA; de las neuropatías diabéticas; de la depresión; de la enfermedad de Parkinson; de la dependencia a las drogas; de los abusos de sustancias; de los trastornos de la vigilia, del sueño, del ritmo circadiano, del humor, de la epilepsia; del síndrome de Down; de la corea de Huntington; de los desórdenes somáticos asociados con el estrés; de las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Pick, la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob; de los desórdenes asociados con el pánico, la fobia, el estrés;

- como miorrelajante y antiespasmódico;

- en el tratamiento de las náuseas y vómitos agudos o retardados y anticipados, por ejemplo las náuseas y vómitos inducidos por drogas, como los agentes utilizados en

quimioterapia en el curso de un cáncer; por terapias por rayos durante irradiaciones del tórax o del abdomen en el tratamiento del cáncer, de carcinoidosis; por ingestión de veneno; por toxinas causadas por desórdenes metabólicos o infecciosos como las gastritis, o producidas durante infección gastrointestinal bacteriana o viral; en un embarazo; en trastornos vestibulares tales como el mal de los transportes, los vértigos, el síndrome de Ménière; en enfermedades postoperatorias; las náuseas y vómitos inducidos por diálisis, por las prostaglandinas; por obstrucciones gastrointestinales; en la motilidad gastrointestinal reducida; en dolores viscerales por infarto del miocardio o peritonitis; en la migraña; en el mal de altitud; por ingestión de analgésicos opiáceos como la morfina; en el reflujo gastroesofágeo; en la ingestión ácida o de sobreconsumo de comida o bebida, en la acidez o agrura gástrica, regurgitación, quemazón de estómago, por ejemplo episódicas, nocturnas o inducidas por una comida y dispepsia;

- en el tratamiento de las enfermedades del sistema gastrointestinal tales como el síndrome del colon irritable, las úlceras gástricas y duodenales, las úlceras esofágicas, las diarreas, las hipersecreciones, los linfomas, las gastritis, los reflujos gastroesofágicos, la incontinencia fecal, la enfermedad de Hirschsprung;

- en el tratamiento de las enfermedades de la piel tales como la psoriasis, los pruritos, las quemaduras, sobre todo

producidos por el sol;

- en el tratamiento de las enfermedades del sistema cardiovascular tales como la hipertensión, los aspectos vasculares de la migraña, los edemas, la trombosis, la angina de pecho, los espasmos vasculares, las enfermedades circulatorias provocadas por una vasodilatación, la enfermedad de Raynaud, las fibrosis, las enfermedades del colágeno, la artereoesclerosis;

- en el tratamiento del cáncer de pulmón de pequeñas células; de los tumores cerebrales;

- las enfermedades de desmielinación tales como la esclerosis en placas o la esclerosis lateral amiotrófica;

- en el tratamiento de las enfermedades del sistema inmunitario asociadas con la supresión o la estimulación de las funciones de las células inmunes, por ejemplo la artritis reumatoidea, la psoriasis, la enfermedad de Crohn, la diabetes, el lupus, las reacciones de rechazo luego de un transplante;

- en el tratamiento de los trastornos de la micción, en particular la polaquiuria;

- en el tratamiento de la reticulosis histiocitaria como en los tejidos linfáticos;

- como anorexígeno;

- en el tratamiento del enfisema; del síndrome de Reiter; de las hemorroides;

- en el tratamiento de los trastornos oculares tales como el

glaucoma, la hipertensión ocular, la miosis, el exceso de lágrimas;

- en el tratamiento o la prevención de un ataque, de la epilepsia, de los traumatismos de la cabeza, de los traumatismos del cordón espinal, de las lesiones isquémicas cerebrales producidas por un ataque o una oclusión vascular;
- en el tratamiento de los trastornos de la frecuencia y del ritmo cardíaco, en particular los ocasionados por el dolor o el estrés;
- en el tratamiento de las pieles sensibles y para prevenir o combatir las irritaciones de la piel o de las mucosas, la caspa, los eritemas o los pruritos;
- en el tratamiento de los trastornos neurológicos de la piel tales como líquenes, prurigos, toxidermias pruriginosas, pruritos severos de origen neurógeno;
- en el tratamiento de las úlceras y de toda clase de enfermedades provocadas por Helicobacter Pylori o una bacteria ureasa positiva gram negativa;
- en el tratamiento de las enfermedades provocadas por la angiogénesis o en las cuales la angiogénesis es un síntoma;
- en el tratamiento de las algias oculares y/o palpebrales y/o las disestesias oculares o palpebrales;
- como antiperspirante.

La presente invención incluye también un método para tratar dichas afecciones en las dosis indicadas anteriormente.

En las Preparaciones y en los Ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

DCM: diclorometano

THF: tetrahidrofurano

éter: éter dietílico

éter clorhídrico: solución saturada de ácido clorhídrico en el éter dietílico

BOP: benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluoro fosfato

F: punto de fusión

Teb: temperatura de ebullición

TA: temperatura ambiente

sílice H: gel de sílice 60H comercializado por Merck (DARMSTAD).

Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (RMN ^1H) son registrados a 200 MHz en DMSO-d_6, utilizando el tetrametilsilano (TMS) como referencia. Los desplazamientos químicos δ se indican en partes por millón (ppm).

s: singlete; se: singlete extendido; t: triplete; qd: cuadruplete; m: masivo.

PREPARACIÓN 1

3-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)piperidina, isómero (-), compuesto de fórmula (II*, E=H).

La preparación de este compuesto está descripta en la solicitud de patente EP-A-0 591 040.

PREPARACIÓN 2.1

Acido 3,5-diclorofenilacético.

(III): R_1 = Cl.

A) Cloruro de 3,5-diclorobencilo.

A una solución de 14,5 g de alcohol 3,5-diclorobencílico en 150 ml de cloroformo, se agrega por goteo a TA una solución de 12,5 g de cloruro de tionilo en 20 ml de cloroformo, luego se calienta a 40-50°C durante 8 horas y se deja una noche bajo agitación a TA. Se concentra al vacío y se obtienen 16 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

B) 3,5-Diclorofenilacetonitrilo.

A una solución de 16 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de EtOH, se agrega una solución de 6,5 g de cianuro de potasio en 50 ml de agua y se calienta hasta el reflujo durante 4 horas. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre sílice H eluyendo con la mezcla heptano/tolueno (50/50; v/v), luego con tolueno. Se obtienen 7 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

C) Acido 3,5-diclorofenilacético.

A una solución de 7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de EtOH se agrega una solución de 8,4 g de

KOH en 10 ml de agua, luego se calienta hasta el reflujo durante 5 horas. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con agua, se lava la fase acuosa con éter, se acidifica la fase acuosa con pH = 1 agregando HCl concentrado y se deja una noche bajo agitación a TA. Se orea el producto cristalizado formado, se lo lava con agua y se lo seca al vacío a 60°C. Se obtienen 7 g del producto esperado, F = 112-114,5°C.

PREPARACIÓN 2.2

Acido 3,5-dietilfenilacético.

(III): R_1 = Et.

A) 3,5-Dietilbromobenceno.

Se enfría a -5°C una mezcla de 20 g de 4-bromo-2,6-dietilanilina, 160 ml de ácido acético, 100 ml de una solución de HCl concentrada, 30 ml de agua y 100 ml de EtOH, se agrega por goteo una solución de 6,6 g de nitrito de sodio en 25 ml de agua y se deja 30 minutos bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre 170 ml de H_3PO_2 al 50% enfriada a 0°C, se deja 2 horas bajo agitación a 0°C, luego 48 horas a TA. Se extrae la mezcla reactiva con éter, se lava la fase orgánica con agua, con una solución de NaOH 1N, con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano. Se obtienen 18 g del producto esperado.

B) 3,5-Dietilbenzonitrilo.

Se calienta durante 15 horas hasta el reflujo una mezcla

de 24,7 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 12 g de cianuro cuproso en 70 ml de DMF. Luego de enfriar a TA, se vierte la mezcla reactiva sobre 50 ml de agua y se deja bajo agitación a TA hasta formar una goma. Se enfría la mezcla con baño de hielo, se agregan 150 ml de etilendiamina y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se extrae la mezcla con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt (95/5; v/v). Se obtienen 12 g del producto esperado.

C) Acido 3,5-dietilbenzoico.

A una solución de 12 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 60 ml de EtOH, se agrega una solución de 22 g de KOH en 15 ml de agua y se calienta hasta el reflujo durante 24 horas. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se extrae el residuo con agua, se lava la fase acuosa con éter, se acidifica la fase acuosa con pH = 2 agregando HCl concentrada, se orea el precipitado formado, se lo lava con agua y se lo seca al vacío. Se obtienen 13 g del producto esperado.

D) Ester metílico del ácido 3,5-dietilbenzoico.

Se calienta hasta el reflujo durante 48 horas una mezcla de 13 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 90 ml de MeOH y 10 gotas de H_2SO_4. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con agua, se neutraliza agregando una solución al 10% de $NaHCO_3$, se extrae con éter,

se lava la fase orgánica con una solución de $NaHCO_3$ al 10%, con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 12 g del producto esperado.

E) Alcohol 3,5-dietilbencílico.

Se enfría a 0°C una suspensión de 2,5 g de hidruro de aluminio y de litio en 50 ml de THF, se agrega por goteo una solución de 12 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de THF y se deja 30 minutos bajo agitación. Se hidroliza la mezcla reactiva agregando 2,5 ml de agua, 2,5 ml de NaOH 4N y 7,5 ml de agua. Se filtran las sales minerales y se concentra al vacío el filtrado. Se obtienen 10,9 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

F) Metansulfonato de 3,5-dietilbencilo.

A una solución de 10,9 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 7,4 g de trietilamina en 100 ml de DCM, se agrega por goteo a TA una solución de 8,4 g de cloruro de metansulfonilo en 50 ml de DCM y se deja 30 minutos bajo agitación. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 16 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

G) 3,5-Dietilfenilacetonitrilo.

A una solución de 16 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 100 ml de DMF, se agrega una solución de 5,15 g

de cianuro de potasio en 20 ml de agua y se caliente a 80°C durante 1 hora. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM. Se obtienen 3 g del producto esperado.

H) Acido 3,5-dietilfenilacético.

A una solución de 3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de EtOH, se agrega una solución de 7,8 g de KOH en 10 ml de agua, luego se calienta hasta el reflujo durante 5 horas. Se concentra al vacío, se retoma el residuo con agua, se lava la fase acuosa con éter, se acidifica la fase acuosa con pH = 1 agregando HCl concentrado y se deja una noche bajo agitación a TA. Se orea el producto cristalizado formado, se lo lava con agua y se lo seca al vacío. Se obtienen 2,5 g del producto esperado.

RMN ^1H: δ (ppm) : 1,1 : t : 6H :2,4 : qd : 4H : 3,4 : s : 2H; 6,8 : m : 3H : 12,2 : se : 1H.

PREPARACIÓN 3.1

Clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)isobutiramida.

(VII),HCl:X=$-CH-C(CH_3)_2-CONH_2$.

|

A) 2-Metil-2-(piridin-4-il)propionitrilo.

Se enfría a 0°C una mezcla de 3 g de clorhidrato de piridin-4-ilacetonitrilo en 50 ml de DMF, se agregan en

247
245

pequeñas porciones 2,6 g de hidruro de sodio al 60% en el aceite y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se enfría la mezcla reactiva al baño de hielo, se agrega por goteo 6 g de yoduro de metilo y se deja una noche bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre una mezcla agua/hielo, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con la mezcla DCM/MeOH (98/2; v/v). Se obtienen 2,39 g del producto esperado en forma de aceite que cristaliza.

B) Clorhidrato de 2-(piridin-4-il)isobutiramida.

Se calienta a 100°C durante 15 minutos una mezcla de 2,39 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 10 ml de una solución de H_2SO_4 concentrado. Se enfría la mezcla reactiva a TA, se agregan 50 g de hielo, se alcaliniza a pH = 14 agregando una solución de NaOH concentrada, se filtran las sales minerales, se extrae el filtrado con AcOEt, luego con DCM, se secan las fases orgánicas unidas en $MgSO_4$, se filtra y se evaporan al vacío los solventes (F = 134°C, base). Se disuelve el producto obtenido en la acetona, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico y se orea el precipitado formado. Se obtienen 2,9 g del producto esperado.

C) Clorhidrato de 2-(piperidin-4-il)isobutiramida.

Se hidrogena durante 3 días, a 60°C, bajo una presión de

60 bars una mezcla de 2,9 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 1 g de PtO_2 y 50 ml de MeOH. Se filtra el catalizador sobre Célite®, se lava con MeOH y se concentra al vacío el filtrado. Se retoma el residuo en el acetonitrilo, se orea el precipitado formado, se lo lava con acetonitrilo, luego con éter. Se obtienen 2,5 g del producto esperado, F) 260°C.

PREPARACIÓN 3.2

Diclorhidrato de 2-(piperacin-1-il)isobutiramida.

(VII),2HCl:X=-N-$C(CH_3)_2$-$CONH_2$.

A) 2-(4-Bencilpiperacin-1-il)-2-metilpropionitrilo.

Se mezclan 4,5 ml de acetona, 20 g de $MgSO_4$ seco, 10 g de N,N-dimetilacetamida, 10 g de 1-bencilpiperacina y 9,5 ml de 2-hidroxiisobutironitrilo y se calienta a 45°C durante 48 horas bajo fuerte agitación. Se vierte la mezcla reactiva sobre hielo y se deja 30 minutos bajo agitación. Se extrae la mezcla con éter, se lava varias veces la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 13 g del producto esperado.

B) Diclorhidrato de 2-(4-bencilpiperacin-1-il)isobutiramida.

Se calienta rápidamente a 110°C durante 30 minutos una mezcla de 13 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 130 ml de una solución de H_2SO_4 al 90%. Luego de enfriar a TA, se vierte la mezcla reactiva sobre hielo, se alcaliniza a pH = 10 agregando una solución de NH_4OH concentrada y se orea

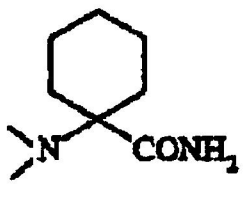
el producto cristalizado formado. Se disuelve el producto en DCM, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío el solvente. Se retoma el producto en el éter clorhídrico y se orea el precipitado formado. Se obtienen 9,5 g del producto esperado.

C) Diclorhidrato de 2-(piperacin-1-il)isobutiramida.

Se hidrogena durante una noche, a TA y a presión atmosférica, una mezcla de 1,3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,18 g de Paladio sobre carbón al 10% en 30 ml de EtOH 95. Se filtra el catalizador sobre Célite® y se concentra al vacío el filtrado. Se obtiene 0,6 g del producto esperado.

PREPARACIÓN 3.3

Diclorhidrato de 1-(piperacin-1-il)ciclohexanocarboxamida.

(VII),2HCl:X = 

A) 1-(4-Bencilpiperacin-1-il)ciclohexanocarbonitrilo.

Se mezclan 5,7 g de ciclohexanona, 20 g de $MgSO_4$ seco, 10 g de N,N-dimetilacetamida, 10 g de 1-bencilpiperacina y 9,5 ml de 2-hidroxiisobutironitrilo y se calienta a 45°C durante 48 horas bajo fuerte agitación. Se vierte la mezcla reactiva sobre hielo y se deja 30 minutos bajo agitación. Se extrae la mezcla con éter, se lava varias veces la fase orgánica con agua, se

seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 15 g del producto esperado.

B) Diclorhidrato de 1-(4-bencilpiperacin-1-il)ciclohexano carboxamida.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa B de la Preparación 3.2 a partir de 15 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 50 ml de una solución de H_2SO_4 al 90%. Se obtienen 5,5 g del producto esperado.

C) Diclorhidrato de 1-(piperacin-1-il)ciclohexanocarboxamida.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa C de la Preparación 3.2 a partir de 2,3 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,3 g de paladio sobre carbón al 10% en 30 ml de EtOH 95. Se obtiene 1,6 g del producto esperado.

PREPARACIÓN 3.4

Diformato de N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il)isobutiramida.

(VII), $2HCO_2H$:X=-N-$C(CH_3)_2$-$CON(Me)_2$,

|

A) N,N-dimetil-2-(4-bencilpiperacin-1-il)isobutiramida.

A una mezcla de 2,6 g de compuesto obtenido en la etapa B de la Preparación 3.2 (base libre) en 50 ml de THF anhidro, se agrega por porciones 1,44 g de hidruro de sodio al 60% en el aceite. Se agrega luego por goteo 1,3 ml de yoduro de metilo y se deja 4 horas bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla

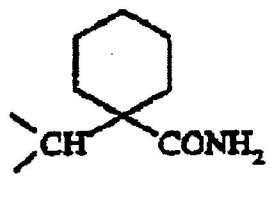
reactiva en el agua, se extrae con éter, se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se evaporan al vacío los solventes. Se obtiene 1,8 g del producto esperado.

B) Diformato de N,N-dimetil-2-(piperacin-1-il)isobutiramida.

A una solución de 1,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 30 ml de MeOH, se agregan 2 g de formiato de amonio, 0,5 g de paladio sobre carbón al 5% y se deja 4 horas bajo agitación a TA. Se filtra el catalizador sobre Célite® y se concentra al vacío el filtrado. Se retoma el residuo en AcOEt, se orea el precipitado formado, se lo lava con AcOEt y se lo seca. Se obtiene 1,2 g del producto esperado.

PREPARACIÓN 3.5

Clorhidrato de 1-(piperidin-4-il)ciclohexanocarboxamida.

(VIII),HCl:X= 

A) 1-(Piridin-4-il)ciclohexanocarbonitrilo.

Se enfría a 0°C una mezcla de 3 g de clorhidrato de piridin-4-ilacetonitrilo en 50 ml de DMF, se agrega en pequeñas porciones 2,6 g de hidruro de sodio al 60% en el aceite y se deja 1 hora 30 minutos bajo agitación a TA. Se enfría la mezcla reactiva al baño de hielo, se agrega por goteo 2,7 ml de 1,5-dibromopentano y se deja 48 horas bajo agitación a TA. Se

vierte la mezcla reactiva sobre una solución saturada de NH_4Cl, se extrae con éter, se lava tres veces la fase orgánica con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con la mezcla DCM/MeOH (98/2; v/v). Se obtienen 2,5 g del producto esperado, F = 79°C.

B) Clorhidrato de 1-(piridin-4-il)ciclohexanocarboxamida.

Se calienta a 100°C durante 15 minutos una mezcla de 2,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 15 ml de una solución de H_2SO_4 concentrada. Se enfría la mezcla reactiva a TA, se la vierte sobre hielo, se alcaliniza a pH = 14 agregando una solución de NaOH concentrada, se orea el precipitado formado, se lo lava y se lo seca. Se disuelve el producto obtenido en la acetona, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico, se deja 30 minutos bajo agitación a TA y se orea el precipitado formado. Se obtienen 3 g del producto esperado, F = 224°C (dec.).

C) Clorhidrato de 1-(piperidin-4-il)ciclohexanocarboxamida.

Se hidrogena durante 3 días a 60°C, bajo una presión de 80 bars, una mezcla de 2,9 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,5 g de PtO_2 y 50 ml de MeOH. Se filtra el catalizador sobre Célite® y se concentra al vacío el filtrado. Se retoma el residuo en el acetonitrilo, se deja 1 hora bajo agitación a TA y se orea el precipitado formado. Se obtienen 2,7 g del producto esperado, F = 235°C.

PREPARACIÓN 3.6

Clorhidrato de N,N-dimetil-2-(piperidin-4-il)isobutiramida.

(VII),HCl:X = $CH\text{-}C(CH_3)_2\text{-}CON(CH_3)_2$

|

A) Ester etílico del ácido 1-bencilpiperidina-4-carboxílico.

A una mezcla de 25 g de isonipecotato de etilo y 25 g de K2CO3 en 125 ml de DMF, se agregan por goteo 30 g de bromuro de bencilo manteniendo la temperatura de la mezcla reactiva entre 25 y 30°C, luego se deja 1 hora bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre 1 litro de agua helada, se extrae dos veces con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío el solvente. Se destila el aceite resultante obtenido bajo presión reducida. Se obtienen 29,2 g del producto esperado, Teb = 120-122°C bajo 2,7 Pa.

B) 2-(1-Bencilpiperidin-4-il)propan-2-ol.

A 200 ml de una solución 1,5 M de metillitio, como complejo con bromuro de litio, en el éter, se agrega, bajo atmósfera de argón, por goteo y manteniendo la temperatura del medio entre 25 y 30°C, una solución de 24,73 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 100 ml de benceno, luego de lo cual se calienta hasta el reflujo durante 48 horas. Se enfría la mezcla reactiva a TA, luego se la vierte sobre 400 ml de una solución saturada de NH_4Cl en el agua previamente enfriada al baño de hielo. Se extrae la mezcla tres veces con

éter, se secan las fases orgánicas unidas sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío el solvente. Se disuelve el residuo en 100 ml de acetona, se enfría a 10°C, se acidifica a Ph = 1 agregando éter clorhídrico, se orea el precipitado formado y se lo lava con una mezcla acetona/éter (50/50; v/v). Se obtienen 24,5 g del producto esperado en forma de clorhidrato, F = 204°C. Para liberar la base, se retoma el clorhidrato en una solución concentrada de NaOH, se extrae con éter, se seca sobre MgSO4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 21 g del producto esperado, F = 66°C.

C) Acido 2-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-metilpropiónico.

Se enfría a 3°C una mezcla de 5,98 g de ácido sulfúrico al 95% y 4,42 g de ácido sulfúrico ahumado al 30% en SO3, se agrega por goteo y manteniendo la temperatura por debajo de los 10°C, una solución de 2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 1,55 g de ácido fórmico al 100%. Se deja 2 horas bajo agitación a 3-5°C, luego se deja retomar la temperatura a TA y se deja una noche a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre hielo, se lleva a pH = 6,5 agregando una solución concentrada de NH4OH, se extrae tres veces con DCM, se secan las fases orgánicas unidas sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío el solvente. Se retoma el residuo con acetona, se orea el precipitado y se lo seca. Se obtienen 1,22 g del producto esperado, F = 195°C.

D) Clorhidrato de N,N-dimetil-2-(1-bencilpiperidin-4-il)

isobutiramida.

Se deja 1 hora bajo agitación a TA una mezcla de 1,2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,8 ml de trietilamina, 2,8 ml de una solución 2 M de dimetilamina en el THF y 2,5 g de BOP en 20 ml de DCM. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con éter, se lava la fase orgánica con agua, con una solución de NaOH 1N, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (95/5; v/v). Se disuelve el producto obtenido en la acetona, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico, se orea el precipitado formado y se lo seca. Se obtiene 0,8 g del producto esperado, F = 229°C.

E) Clorhidrato de N,N-dimetil-2-(piperidin-4-il)isobutiramida.

Se hidrogena durante una noche, bajo presión atmosférica y a TA, una mezcla de 0,8 g del compuesto obtenido en la etapa precedente y 0,2 g de paladio sobre carbón al 10% en 20 ml de MeOH. Se filtra el catalizador sobre Célite® y se concentra al vacío el filtrado. Se disuelve el residuo en el acetonitrilo, se agrega éter, se orea el precipitado formado y se lo seca. Se obtienen 0,51 g del producto esperado, F = 258°C.

EJEMPLO 1

Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil]

piperidina, monohidrato, isómero (-).

(I),HCl: X = $H_2NCO-C(CH_3)_2-CH-$, R_1 = Me

A) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1-[2-(3,5-dimetil fenil)acetil]piperidina, isómero único.

A una mezcla de 2,0 g de ácido 3,5-dimetilfenilacético en 100 ml de DCM, se agrega a TA 2,3 ml de trietilamina, luego 3 g del compuesto obtenido en la Preparación 1 y 5,3 g de BOP y se deja 1 hora bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se extrae el residuo con éter, se lava la fase orgánica con agua, con una solución de HCl 2N, con agua, con una solución al 10% de NaOH en el agua, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío el filtrado. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con la mezcla DCM/MeOH (98/2; v/v). Se obtienen 3,9 g del producto esperado que es utilizado tal cual en la etapa siguiente.

B) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(formiletil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil) acetil]piperidina, isómero único.

Se enfría a -70°C, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 0,25 ml de cloruro de oxalilo en 3 ml de DCM, se agrega por goteo una solución de 0,35 ml de DMSO en 3 ml de DCM, luego una solución de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml de DCM y se deja 15 minutos bajo agitación a -50°C. Se agrega luego 0,9 ml de trietilamina y se deja bajo agitación para que retome TA. Se lava la mezcla reactiva con agua, con una solución de HCl 1N, con una solución

al 10% de $NaHCO_3$, se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío el filtrado. Se obtiene 0,5 g del producto esperado que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

C) Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbomoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, monohidrato, isómero (-).

A una solución de 0,24 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.1 (base libre) en 3 ml de MeOH, se agrega a TA y bajo atmósfera de nitrógeno, 0,08 ml de ácido acético, luego una solución de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml de MeOH. Luego de 5 minutos, se agrega 0,08 g de cianoborohidruro de sodio y se deja una noche bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre una solución al 10% de NaHCO3 en el agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío el filtrado. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1: v/v) a (90/10; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se acidifica hasta pH = 1 agregando éter clorhídrico y se concentra al vacío. Se obtiene 0,5 g del producto esperado luego de trituración en el éter, escurrimiento y secado al vacío.

α^{20}_D = -27,7° (c = 1; MeOH).

RMN ^1H:δ (ppm):0,7 a 1,2 :se:6H;1,2 a 2,4:m:16H; 2,5 a 4,8 :

m : 12H ; 6,5 a 8,0 : m : 8H ; 10,2 : se : 1H.

EJEMPLO 2

Diclorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, 2,7 H_2O, isómero (-).

(I),2HCl:X = $H_2NCO-C(CH_3)_2-N-$;R_1 =Me

A una solución de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 1 en 20 ml de DCM, se agrega, a TA y bajo atmósfera de nitrógeno, 0,23 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.2 (base libre), luego 0,1 ml de ácido acético y se deja 30 minutos bajo agitación a TA. Luego se agrega 0,55 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se deja una noche bajo agitación a TA. Se agrega a la mezcla reactiva una solución al 10% de Na_2CO_3 en el agua y se deja 15 minutos bajo agitación a TA. Se extrae la mezcla reactiva con DCM, se lava la fase orgánica con una solución al 10% de Na_2CO_3 en el agua, se seca sobre Na_2SO_4, se filtra y se concentra al vacío el filtrado. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1: v/v) a (95/5; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se acidifica hasta pH = 1 agregando éter clorhídrico, se orea el precipitado formado, se lo lava con éter y se lo seca al vacío. Se obtiene 0,4 g del producto esperado.

α^{20}_D = -37° (c = 1; MeOH).

RMN^{1}H:δ(ppm):0,6a2,3:m:18H;2,3 a 4,7:m:16H;6,4 a 8,0:m:8H.

EJEMPLO 3

Diclorhidrato de 3-[2-[4-(1-N,N-dimetilcarbamoil-1-metiletil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, 1,25 H_2O, isómero (-).

(I),2HCl:X = $(CH_3)_2NCO-C(CH_3)_2-N-$;R_1 =Me

En 20 ml de MeOH, se agrega, a TA 0,6 g del compuesto obtenido en la Etapa B del Ejemplo 1, 0,3 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.4, 0,1 ml de ácido acético, luego 0,12 g de cianoborohidruro de sodio y se deja una noche bajo agitación a TA. Se agrega a la mezcla reactiva una solución al 10% de Na_2CO_3 en el agua y se deja 15 minutos bajo agitación. Se extrae la mezcla con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución al 10% de Na_2CO_3 en el agua, con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1: v/v) a (95/5; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se acidifica hasta pH = 1 agregando éter clorhídrico, se orea el precipitado formado, se lo lava con éter y se lo seca al vacío. Se obtiene 0,4 g del producto esperado.

α^{20}_D = -28,4° (c = 1; MeOH).

RMN^{1}H:δ (ppm):0,7 a 2,3:m:18H;2,35 a 4,7:m:22H;6,5 a 7,8:m:6H; 10,3:s:1H.

EJEMPLO 4

Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbomoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil] piperidina, sesquihidrato, isómero (-).

(I),HCl:X= $N_2NCO-C(CH_3)_2-CH-$;R_1 = Cl

A) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil]piperidina, isómero único.

En 150 ml de DCM se agregan a TA 4,75 g del compuesto obtenido en la Preparación 1, 3,55 g del compuesto obtenido en la Preparación 2.1, 3,6 ml de trietilamina, luego 8,4 g de BOP y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución de HCl 1N, con agua, con una solución de NaOH 1N, con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 8 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

B) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(formiletil)-1-[2-(3,5-diclorofenil) acetil]piperidina, isómero único.

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa B del Ejemplo 1 a partir de 0,25 ml de cloruro de oxalilo en 6 ml de DCM, 0,38 ml de DMSO en 3 ml de DCM, 1 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 6 ml de DCM, luego 1,5 ml de trietilamina. Se obtiene 1,0 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

C) Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-diclorofenil)acetil]

piperidina, sesquihidrato, isómero (-).

Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa C del Ejemplo 1 a partir de 0,25 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.1 (base libre) en 3 ml de MeOH, 0,08 ml de ácido ácético, 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml de MeOH, luego 0,08 g de cianoborohidruro de sodio. Se obtiene 0,52 g del producto esperado.

α^{20}_D = -0,6° (c = 1; MeOH).

EJEMPLO 5

Clorhidrato de 3-[2-[4(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]acetil]piperidina, monohidrato, isómero (+).

(I),HCl:X= $N_2NCO-C(CH_3)_2-CH-$;R_1 = CF_3

A) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1-[2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil]acetil]piperidina, isómero único.

En 50 ml de DCM se agregan a TA 1,2 g del compuesto obtenido en la Preparación 1, 1,2 g de ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilacético, 1,7 ml de trietilamina, luego 2,16 g de BOP y se deja 15 minutos bajo agitación. Se concentra al vacío la mezcla reactiva, se retoma el residuo con una solución de HCl 1N, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con una solución de HCl 1N, con agua, con una solución de NaOH 1N, con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtienen 2,1 g del producto esperado que se utiliza tal

cual.

B) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(formiletil)-1-[2-(3,5-bis(trifluoro metil)fenil)acetil]piperidina, isómero único.

Se enfría a -78°C 20 ml de DCM, se agrega, bajo atmósfera de nitrógeno, 1,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente, 0,45 ml de DMSO, luego 0,3 ml de cloruro de oxalilo y se deja 30 minutos bajo agitación a -78°C. Luego se agregan 2 ml de trietilamina y se deja bajo agitación hasta que retome TA. Se agrega a la mezcla reactiva una solución de HCl 1N, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una solución de HCl 1N, con agua, con una solución al 10% de Na_2CO_3 en el agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtiene 1,5 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

C) Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-bis(trifluorometil) fenil]acetil] piperidina, monohidrato, isómero (+).

Se lleva hasta el reflujo durante 3 horas una mezcla de 0,35 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.1 y 0,4 g de K2CO3 en 10 ml de acetonitrilo. Se filtra un insoluble y se concentra al vacío el filtrado. Se disuelve el producto de la Preparación 3.1 en forma de base libre así obtenido en 3 ml de MeOH, se agrega 0,08 ml de ácido acético, luego una solución de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml de MeOH y se deja 5 minutos bajo agitación a TA. Luego se agrega 0,08 g de cianoborohidruro de sodio y se deja una noche

bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre una solución al 10% de $NaHCO_3$ en el agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (90/10; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico y se orea el precipitado formado. Se obtiene 0,54 g del producto obtenido luego del secado al vacío.

α^{20}_D = +28,2° (c = 1; MeOH).

RMN ^1H :δ (ppm):0,6 a 2,2:m:16H;2,3 a 4,2:m:12H;6,6 a 8,0:m:8H;10,3:s:1H.

EJEMPLO 6

Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-N,N-dimetilcarbamoil-1-metiletil) piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetil fenil]acetil] piperidina, hemihidrato, isómero (-).

(I),HCl:X = $(CH_3)_2NCO-C-(CH_3)_2-CH-$; R_1 = Me

Se lleva hasta el reflujo durante 3 horas una mezcla de 0,35 g del compuesto obtenido en la Preparación 3.6 y 0,4 g de K_2CO_3 en 10 ml de acetonitrilo. Se filtra un insoluble y se concentra al vacío el filtrado. Se disuelve el producto de la Preparación 3.6 en forma de base libre así obtenido en 3 ml de MeOH, se agrega 0,1 ml de ácido acético, luego una solución de 0,6 g del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 1 en 5 ml de MeOH y se deja 5 minutos bajo agitación a TA. Luego se

agrega 0,1 g de cianoborohidruro de sodio y se deja una noche bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre una solución al 10% de NaHCO3 en el agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (90/10; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico y se concentran al vacío los solventes. Se obtiene 0,68 g del producto esperado luego de la trituración en el éter, del escurrido y del secado, F= 202°C.

α^{20}_D = -27,1° (c = 1; MeOH).

RMN ^{1}H:δ(ppm):0,6 a 2,5:m:23H;2,5 a 4,6:m:18H;6,4 a 7,8:m:6H; 10,1:s:1H.

EJEMPLO 7

Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbomoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dietilfenil)acetil] piperidina, hemihidrato, isómero (-).

(I),HCl:X= $N_2NCO-C(CH_3)_2-CH-$; R_1 = Et

A) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(2-hidroxietil)-1-[2-(3,5-dietilfenil) acetil]piperidina, isómero único.

A una mezcla de 1,64 g del compuesto obtenido en la Preparación 1 en 30 ml de DCM, se agrega a TA 1,15 g de ácido 3,5-dietilfenilacético, luego 3 ml de trietilamina y 3,2 de BOP y se deja 2 horas bajo agitación a TA. Se concentra al vacío

la mezcla reactiva, se retoma el residuo con una solución de HCl 1N, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con una solución de HCl 1N, con agua, con una solución de NaOH 1N, con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (95/5; v/v). Se obtiene 1,1 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

B) 3-(3,4-Diclorofenil)-3-(formiletil)-1-[2-(3,5-dietilfenil) acetil]piperidina, isómero único.

Se enfría a -78°C, bajo atmósfera de nitrógeno, una solución de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de DCM, luego 0,23 ml de DMSO, luego 0,16 ml de cloruro de oxalilo y se deja 30 minutos bajo agitación a -78°C. Se agrega luego 0,95 ml de trietilamina y se deja bajo agitación hasta retomar TA. Se agrega una solución de HCl aN a la mezcla reactiva, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una solución de HCl 1N, con agua, con una solución al 10% de Na_2CO_3, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora al vacío el solvente. Se obtiene 0,5 g del producto esperado que se utiliza tal cual.

C) Clorhidrato de 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dietilfenil)acetil] piperidina, hemihidrato, isómero (-).

A una solución de 0,23 g del compuesto obtenido en la

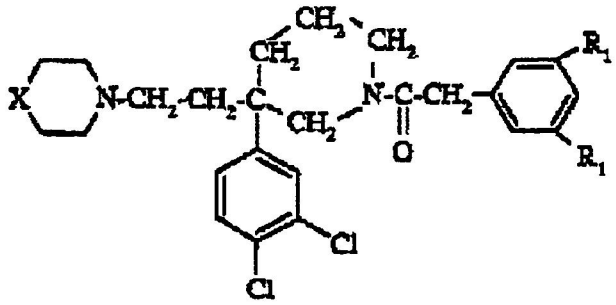
Preparación 3.1 (base libre) en 3 ml de MeOH, se agrega a TA y bajo atmósfera de nitrógeno, 0,08 ml de ácido ácético, luego una solución 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 5 ml de MeOH. Al cabo de 5 minutos, se agrega 0,08 g de cianoborohidruro de sodio y se deja una noche bajo agitación a TA. Se vierte la mezcla reactiva sobre una solución al 10% de $NaHCO_3$ en el agua, se extrae con éter, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío el solvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice H eluyendo con DCM, luego con el gradiente de la mezcla DCM/MeOH de (99/1; v/v) a (93/7; v/v). Se disuelve el producto obtenido en DCM, se acidifica a pH = 1 agregando éter clorhídrico y se concentran al vacío los solventes. Se obtiene 0,51 g del producto esperado luego de trituración en el éter, escurrido y secado.

α^{20}_D = -30,5° (c = 1; MeOH).

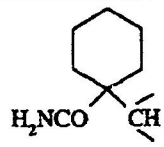
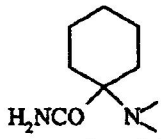
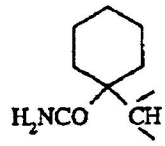
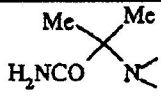
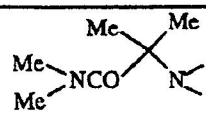
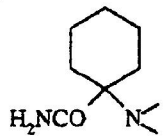
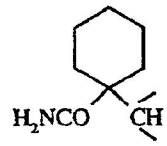
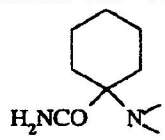
RMN ^1H :δ(ppm):0,5 a 2,2:m:23H;2,2 a 4,65:m:16H;6,4 a 7,8:m:8H;9,85:s:1H.

Procediendo según los modos operatorios descriptos en los Ejemplos precedentes, se preparan los compuestos de acuerdo con la invención que se encuentran reunidos en la Tabla I que sigue.

TABLA I



(Ia)

Ejemplos	X	R_1	Sal, hidrato RMN α_D^{20} (c = 1 ; MeOH)
8 (a)		Me	HCl RMN -23,3°
9 (b)		Me	2HCl, 1,5 H_2O RMN -26,6°
10 (c)		Cl	HCl, 0,5 H_2O RMN -0,4°
11 (d)		Cl	2HCl, 0,55 H_2O RMN +32°
12 (e)		Cl	2HCl, 1,25 H_2O RMN +2,4°
13 (f)		Cl	2HCl, 1,8 H_2O RMN +28,4°
14 (g)		CF_3	HCl, 1,5 H_2O RMN +25,7°
15 (h)		CF_3	2HCl, 1,75 H_2O RMN +25,2°

(a) Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa C del Ejemplo 1 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 1 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.5 en forma de base libre.

(b) Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en el Ejemplo 3 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 1 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.3 en forma de base libre.

(c) Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en la etapa C del Ejemplo 4 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 4 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.5 en forma de base libre.

(d) Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en el Ejemplo 3 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 4 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.2 en forma de base libre.

(e) Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en el Ejemplo 3 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 4 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.4.

(f) Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en el Ejemplo 3 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 4 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.3 en forma de base libre.

(g) Se prepara este compuesto según el modo operatorio

descripto en la etapa C del Ejemplo 5 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 5 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.5.

(h) Se prepara este compuesto según el modo operatorio descripto en el Ejemplo 3 a partir del compuesto obtenido en la etapa B del Ejemplo 5 y del compuesto obtenido en la Preparación 3.3 en forma de base libre.

Ejemplo 8: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,7 a 2,2 : m : 27H ; 2,3 a 4,6 : m : 14H ; 6,4 a 7,7 : m : 8H ; 10,1 : s : 1H.

Ejemplo 9: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,6 a 2,35 : m : 22H ; 2,4 a 4,6 : m : 14H ; 6,4 a 8,2 : m : 8H.

Ejemplo 10: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,7 a 2,25 : m : 21H ; 2,3 a 4,4 : m : 12H ; 6,7 a 7,8 : m : 8H ; 10,1 : s : 1H.

Ejemplo 11: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,6 a 2,2 : m : 12H ; 2,3 a 4,4 : m : 16H ; 6,8 a 8,0 : m : 8H.

Ejemplo 12: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,8 a 2,3 : m : 12H ; 2,35 a 4,4 : m : 22H ; 7,0 a 7,9 : m : 6H ; 10,6 : s : 1H.

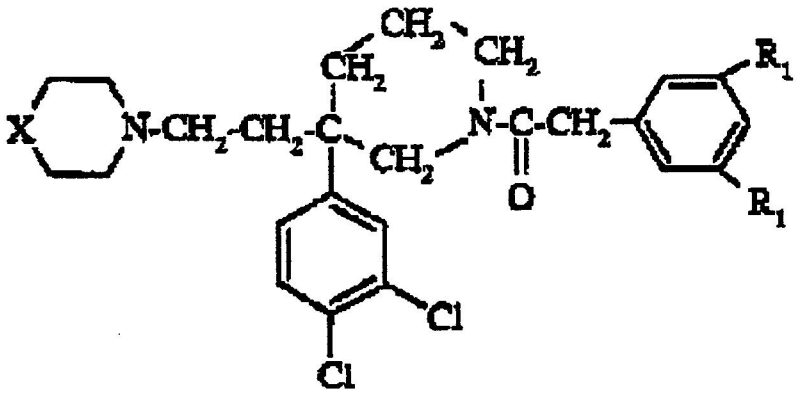
Ejemplo 13: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,9 a 2,3 : m : 16H ; 2,35 a 4,5 : m : 16H ; 7,0 a 7,9 : m : 8H.

Ejemplo 14: RMN ^1H : δ (ppm) : 0,9 a 2,3 : m : 21H ; 2,4 a 4,3 : m : 12H ; 6,8 a 8,1 : m : 8H ; 10,0 : s : 1H.

Ejemplo 15: RMN ^1H : δ (ppm) : 1,0 a 2,4 : m : 16H ; 2,5 a 4,5 : m : 16H ; 6,9 a 8,1 : m : 8H ; 11,0 : se : 1H.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula:



(Ia)

en la cual:

- X representa un grupo R_2-N<; un grupo R_2-CH<;
- R_1 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un (C_1-C_3)alquilo o un trifluorometilo;
- R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$;
- R_3 y R_4 representan el mismo radical elegido entre un metilo, un etilo, un n-propilo o un n-butilo;
- o bien R_3 y R_4 juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados constituyen un (C_3-C_6)cicloalquilo;
- R_5 y R_6 representan cada uno independientemente un hidrógeno; un (C_1-C_3)alquilo;
- o bien R_5 y R_6 juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados constituyen un radical heterocíclico elegido entre el acetidin-1-ilo, el pirrolidin-1-ilo, el piperidin-1-ilo, el morfolin-4-ilo, el tiomorfolin-4-ilo o el perhidroacepin-1-ilo; así como sus sales eventuales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual los sustituyentes R_1 representan un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X representa un grupo $R_2-N<$ en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R_3 y R_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo.

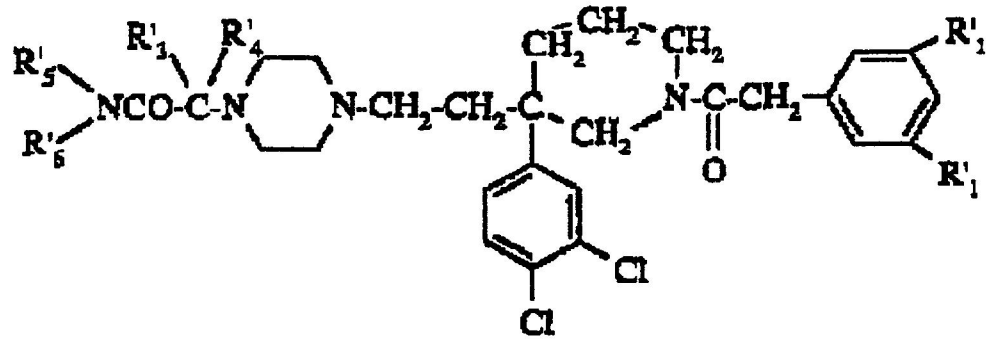
5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R_5 y R_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo.

6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X representa un grupo $R_2-CH<$ en el cual R_2 representa un grupo $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual R_3 y R_4 representan cada uno metilo o bien, junto con el átomo al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo.

8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual R_5 y R_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo.

9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:



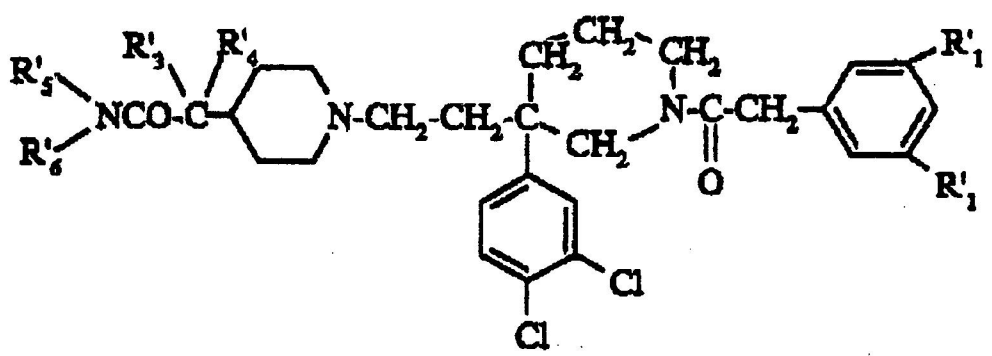
(I')

en la cual:

- R'_1 representa un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo;
- R'_3 y R'_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo;
- R'_5 y R'_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo;

y sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:



(I')

en la cual:

- R'_1 representa un átomo de cloro, un metilo, un etilo o un trifluorometilo;
- R'_3 y R'_4 representan cada uno un metilo o bien, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, constituyen un ciclohexilo;
- R'_5 y R'_6 representan cada uno el hidrógeno o un metilo;

y sus sales con ácidos minerales u orgánicos, sus solvatos y/o sus hidratos.

11. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 de fórmula (I), (I´), (I´´) bajo forma ópticamente pura.

12. La 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, isómero (-), sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos.

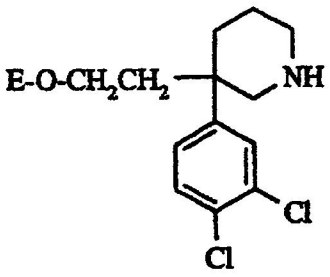
13. La 3-[2-[4-(1-N,N-dimetilcarbamoil-1-metiletil)piperacin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-(3,5-dimetilfenil)acetil] piperidina, isómero (-), sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos.

14. La 3-[2-[4-(1-carbamoil-1-metiletil)piperidin-1-il]etil]-3-(3,4-diclorofenil)-1-[2-[3,5-dietilfenil)acetil] piperidina, isómero (-), sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos.

15. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, de sus

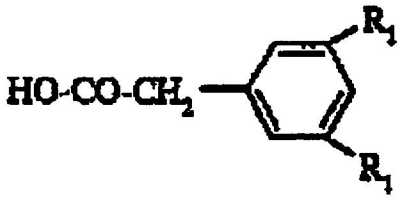
sales, sus solvatos y/o sus hidratos, caracterizado porque:

1a) se trata un compuesto de fórmula:



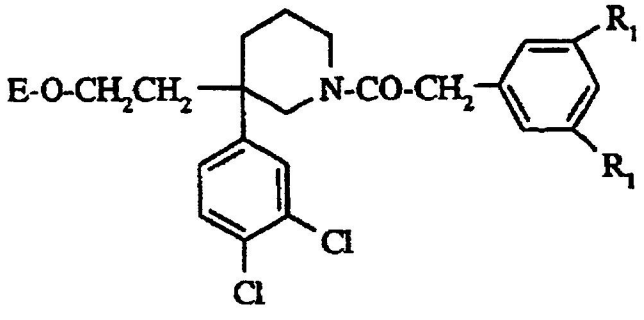
(II)

en la cual E representa el hidrógeno o un grupo O-protector, con un derivado funcional de un ácido de fórmula:



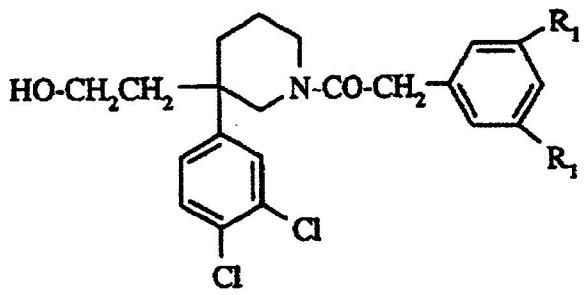
(III)

en la cual R_1 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula:



(IV) ;

2a) eventualmente, cuando E representa un grupo protector, se lo elimina por acción de un ácido o de una base, para obtener el alcohol de fórmula:

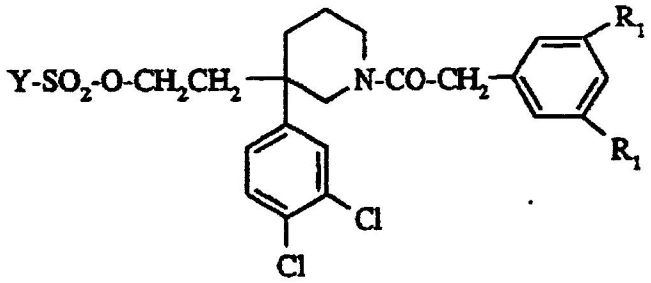


(IV, E = H) ;

3a) se trata el alcohol obtenido en la etapa 1a) o en la etapa 2a) de fórmula (IV, E = H) con un compuesto de fórmula:

$$Y\text{-}SO_2\text{-}Cl \quad (V)$$

en la cual Y representa un grupo metilo, fenilo, tolilo, trifluorometilo, para obtener un compuesto de fórmula:



(VI) ;

4a) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula:



(VII)

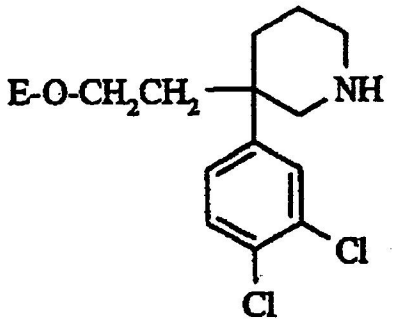
en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1;

5a) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido

en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

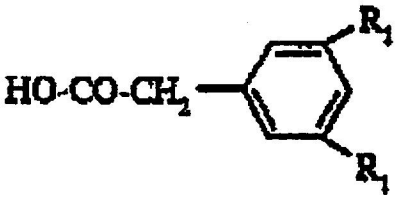
16. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, de sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos, caracterizado porque:

1b) se trata el compuesto de fórmula:



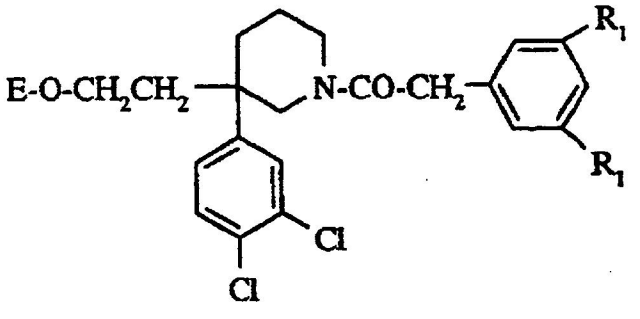
(II)

en la cual E representa el hidrógeno o un grupo O-protector, con un derivado funcional de un ácido de fórmula:



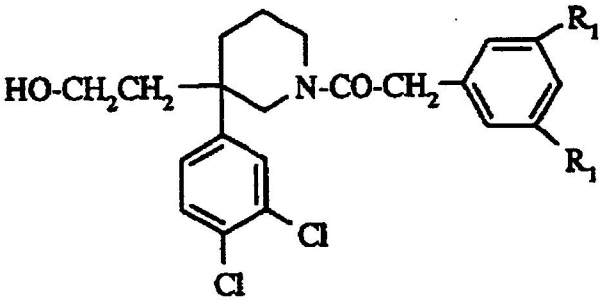
(III)

en la cual R_1 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula:



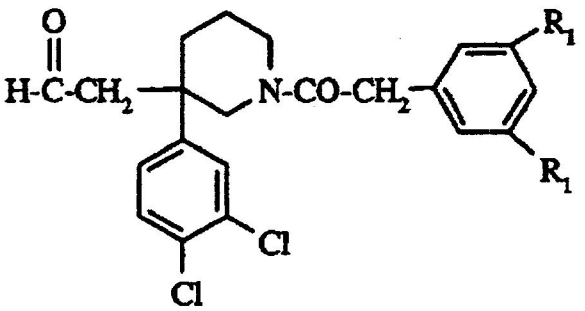
(IV) ;

eventualmente, cuando E representa un grupo protector, se lo elimina por acción de un ácido o de una base, para obtener el alcohol de fórmula:



(IV, E = H) ;

2b) se oxida el compuesto de fórmula (IV, E = H) así obtenido para preparar un compuesto de fórmula:



(VIII) ;

3b) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula:



(VII)

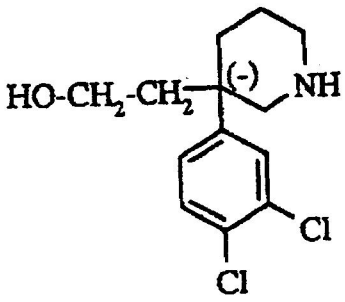
en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, en presencia de un ácido, luego se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por

medio de un agente reductor;

4b) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

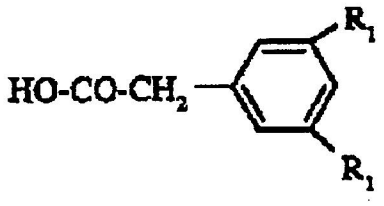
17. Procedimiento estereoespecífico para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, con la configuración (S), de sus sales, de sus solvatos y/o hidratos, caracterizado porque:

1d) se trata el isómero (-) de un compuesto de fórmula:



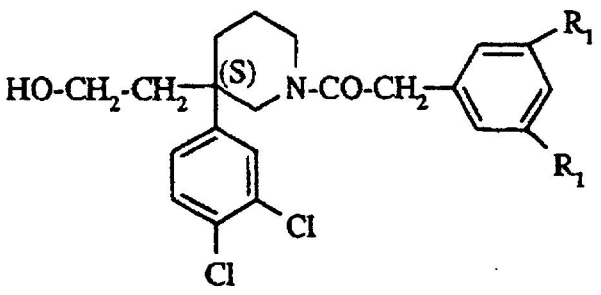
(II*, E=H)

con un derivado funcional del ácido de fórmula:



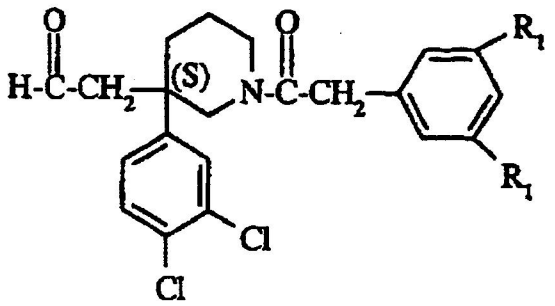
(III)

para obtener un compuesto de fórmula:



(IV*, E=H);

2d) se oxida el compuesto de fórmula (IV*) para obtener un compuesto de fórmula:



(VIII*) ;

3d) se hace reaccionar el compuesto de fórmula (VIII*) con un compuesto de fórmula:



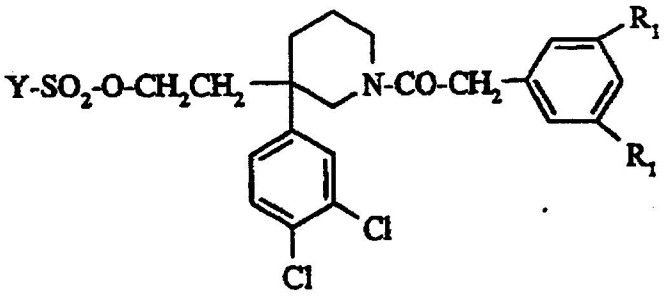
(VII) ;

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1,

en presencia de un ácido, luego de lo cual se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor;

4d) y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

18. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, de sus sales, sus solvatos y/o hidratos, caracterizado porque:se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



(VI) ;

en la cual:

- Y representa un grupo metilo, fenilo, tolilo o trifluorometilo;
- R_1 representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un (C_1-C_3)alquilo o un trifluorometilo;

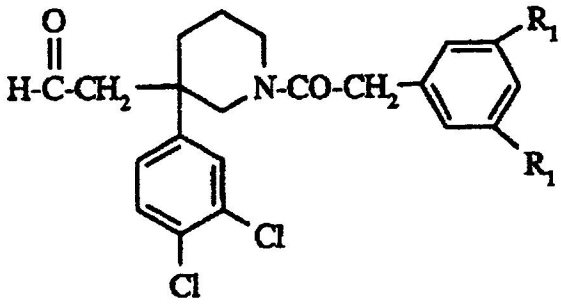
con un compuesto de fórmula:



(VII) ;

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

19. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, de sus sales, sus solvatos y/o sus hidratos, caracterizado porque: se hace reaccionar el compuesto de fórmula:



(VIII) ;

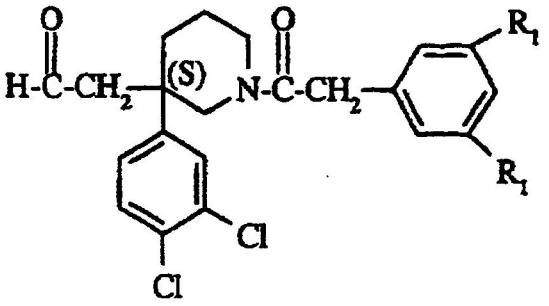
en la cual R_1 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula:



(VII) ;

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, en presencia de un ácido, luego de lo cual se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor y, eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

20. Procedimiento estereoespecífico para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, con la configuración (S), de sus sales, de sus solvatos y/o hidratos, caracterizado porque:
se hace reaccionar el compuesto de fórmula:



(VIII*) ;

en la cual R_1 es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula:



(VII) ;

en la cual X es tal como se definió para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, en presencia de un ácido, luego de lo cual se reduce la sal de iminio formada intermediariamente por medio de un agente reductor y eventualmente, se transforma el compuesto así obtenido en una de sus sales con un ácido mineral u orgánico.

21. Composición farmacéutica que comprende como principio activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables.

22. Utilización de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o de una de sus sales, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables para la preparación

de medicamentos destinados a tratar toda clase de patología donde la Sustancia P y los receptores NK_1 humanos están implicados.

23. Utilización de acuerdo con la reivindicación 22, para la preparación de medicamentos destinados a tratar las patologías del sistema respiratorio, gastrointestinal, urinario, inmunitario, cardiovascular, del sistema nervioso central, así como el dolor, la migraña, las inflamaciones, las náuseas y los vómitos, las enfermedades de la piel.

JOSS EUGENE S...RCHO & C...

R E P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

~~284~~
282

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 03 FEV. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE
SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

DB 267/250298

ETABLISSEMENT PUBLIC NATIONAL CREE PAR LA LOI N° 51-444 DU 19 AVRIL 1951

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITE

Code de la propriété intellectuelle-Livre VI

cerfa N° 55 -1328

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réserve à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES 07/04/99

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 99 04429

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT 99

DATE DE DÉPÔT 07 AVR. 1999

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

SANOFI-SYNTHELABO
Département brevets
174 Avenue de France
75635 PARIS CEDEX 13

n°du pouvoir permanent PG 06744 | références du correspondant IVD001118BNI DM 0467106381 | téléphone

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire ☐ demande initiale

☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen ☐ brevet d'invention ☐ certificat d'utilité n° date

Établissement du rapport de recherche ☒ différé ☐ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

"Nouveaux dérivés de pipéridine, procédé pour leur obtention et compositions pharmaceutiques les contenant".

DEMANDEUR (S) n° SIREN code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

SANOFI

Forme juridique

S.A.

Nationalité (s) Française

Adresse (s) complète (s) Pays

174 Avenue de France, 75635 PARIS CEDEX 13 FR

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs ☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES ☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine	numéro	date de dépôt	nature de la demande
FR	9901593	10 février 1999	Brevet d'invention

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° date n° date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire - inscription)

Daniel METTEEEG

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITE

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR
(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS IVD001118BNI DM

26bis, rue de Saint-Pétersbourg
75800 Paris Cédex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

990 4429

TITRE DE L'INVENTION :

"Nouveaux dérivés de pipéridine, procédé pour leur obtention et compositions pharmaceutiques les contenant".

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

SANOFI
174 Avenue de France, 75635 PARIS CEDEX 13

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

DUCOUX Jean-Philippe
272, rue des Eucalyptus, 34090 MONTPELLIER

EMONDS-ALT Xavier
La Balajade, 34980 COMBAILLAUX

GUEULE Patrick
6, rue des Amandiers, 34820 TEYRAN

PROIETTO Vincenzo
1, cour de Merle, 34680 SAINT GEORGES D'ORQUES

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Montpellier, le 2 avril 1999

D. METTEFEU

RA 113/271196

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de pipéridine, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant en tant que principe actif.

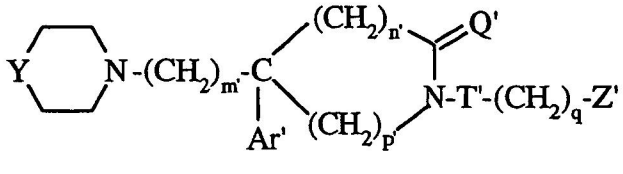
Plus particulièrement, la présente invention concerne de nouveaux dérivés de pipéridine à usage thérapeutique, dans les phénomènes pathologiques qui impliquent le système des tachykinines comme par exemple de manière non limitative : la douleur (L. Urban et al., TINS, 1994, 17, 432-438 ; L. Seguin et al., Pain, 1995, 61, 325-343 ; S. H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey), l'allergie et l'inflammation (S. H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey), les troubles gastro-intestinaux (P. Holzer and U. Holzer-Petsche, Phamacol. Ther., 1997, 73, 173-217 et 219-263), les troubles respiratoires (J. Mizrahi et al., Pharmacology, 1982, 25, 39-50 ; C. Advenier et al., Eur. Respir. J., 1997, 10, 1892-1906 ; C. Advenier and X. Emonds-Alt, Pulmonary Pharmacol., 1996, 9, 329-333), les troubles urinaires (S. H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey ; C. A. Maggi, Progress in Neurobiology, 1995, 45, 1-98), les troubles neurologiques, les troubles neuropsychiatriques (C. A. Maggi et al., J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93 ; M. Otsuka and K. Yoshioka, Physiol. Rev. 1993, 73, 229-308).

Dans les années récentes de nombreux travaux de recherche ont été effectués sur les tachykinines et leurs récepteurs. Les tachykinines sont distribuées à la fois dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique. Les récepteurs aux tachykinines ont été reconnus et sont classés en trois types : NK_1, NK_2, NK_3. La substance P (SP) est le ligand endogène des récepteurs NK_1, la neurokinine A (NK_A) celui des récepteurs NK_2 et la neurokinine B (NK_B), celui des récepteurs NK_3.

Les récepteurs NK_1, NK_2, NK_3 ont été mis en évidence chez différentes espèces.

Une revue de C. A. Maggi et al. (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93) et une revue de D. Regoli et al. (Pharmacol. Rev., 1994, 46, 551-599) font le point sur les récepteurs aux tachykinines et leurs antagonistes et exposent les études pharmacologiques et les applications en thérapeutique humaine.

De nombreux brevets ou demandes de brevet décrivent des composés actifs sur les récepteurs de tachykinines. Ainsi la demande de brevet européenne 0 512 901 concerne les composés de formule :

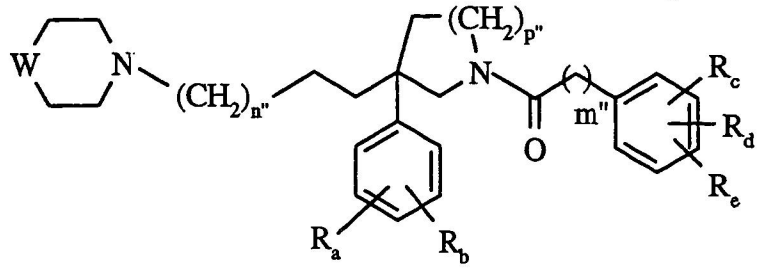


1

dans laquelle notamment :

- Q' représente un atome d'oxygène ou deux atomes d'hydrogène,
- T' = -C(O)- ou $-CH_2-$, et
- Y, Ar', Z', m', n', p' et q ont différentes valeurs.

La demande de brevet EP-0 714 891 concerne les composés de formule :



2

dans laquelle :

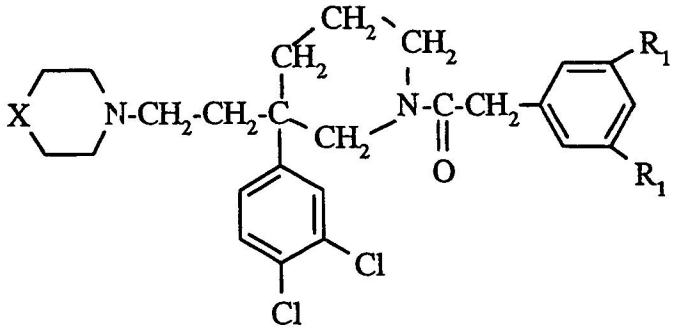
- p" est 1, 2 ou 3 ;
- m" et n" sont indépendamment 0 à 6 ;
- W, R_a, R_b, R_c, R_d et R_e ont différentes valeurs.

On a maintenant trouvé de nouveaux composés qui présentent une très forte affinité et une grande sélectivité pour les récepteurs NK_1 humains de la substance P et qui sont des antagonistes desdits récepteurs.

De plus, les composés selon la présente invention présentent une bonne biodisponibilité lorsqu'ils sont administrés par la voie orale.

Ces composés peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de toute pathologie où la substance P et les récepteurs NK_1 sont impliqués, notamment dans le traitement des pathologies des systèmes respiratoire, gastro-intestinal, urinaire, immunitaire, cardiovasculaire, nerveux central ainsi que dans le traitement de la douleur, de la migraine, des inflammations, des nausées et des vomissements, des maladies de la peau.

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



(I)

dans laquelle :

- X représente un groupe R_2-N< ; un groupe R_2-CH< ;
- R_1 représente un atome de chlore, un atome de brome, un (C_1-C_3)alkyle ou un trifluorométhyle ;
- R_2 représente un groupe -$CR_3R_4CONR_5R_6$;
- R_3 et R_4 représentent le même radical choisi parmi un méthyle, un éthyle, un n-propyle ou un n-butyle ;
- ou bien R_3 et R_4 ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un (C_3-C_6)cycloalkyle ;
- R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un (C_1-C_3)alkyle ;
- ou bien R_5 et R_6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi l'azétidin-1-yle, la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle, la morpholin-4-yle, la thiomorpholin-4-yle ou la perhydroazépin-1-yle ;

ainsi que leurs sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques, leurs solvats et/ou leurs hydrates.

Les composés de formule (I) selon l'invention comprennent aussi bien les isomères optiquement purs que leurs mélanges en proportions quelconques.

On peut former des sels des composés de formule (I). Ces sels comprennent aussi bien ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique ou l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide mandélique ou camphosulfonique, que ceux qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate, le succinate, le naphtalène-2 sulfonate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le benzènesulfonate, le paratoluènesulfonate.

Dans la présente description les groupes alkyles sont droits ou ramifiés.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle les substituants R_1 représentent un atome de chlore, un méthyle, un éthyle ou un trifluorométhyle.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle X représente un groupe R_2-N< dans lequel R_2 représente un groupe -$CR_3R_4CONR_5R_6$.

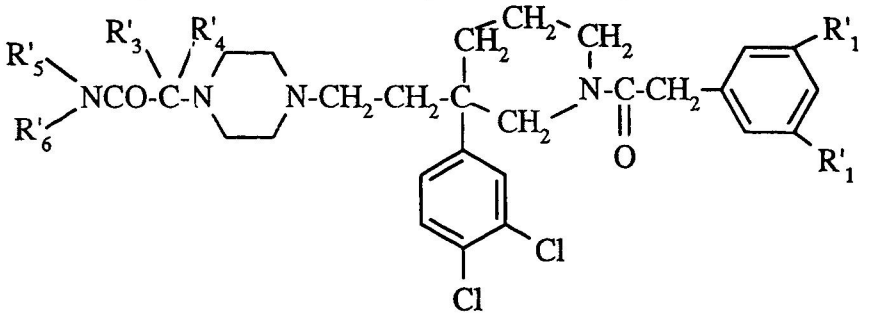
Particulièrement, on préfère les composés dans lesquels R_3 et R_4 représentent chacun un méthyle ou bien ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés,

constituent un cyclohexyle. Particulièrement, on préfère également les composés dans lesquels R_5 et R_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle X représente un groupe R_2-CH dans lequel R_2 représente un groupe $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

Particulièrement, on préfère les composés dans lesquels R_3 et R_4 représentent chacun un méthyle ou bien, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, constituent un cyclohexyle. Particulièrement, on préfère également les composés dans lesquels R_5 et R_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule :



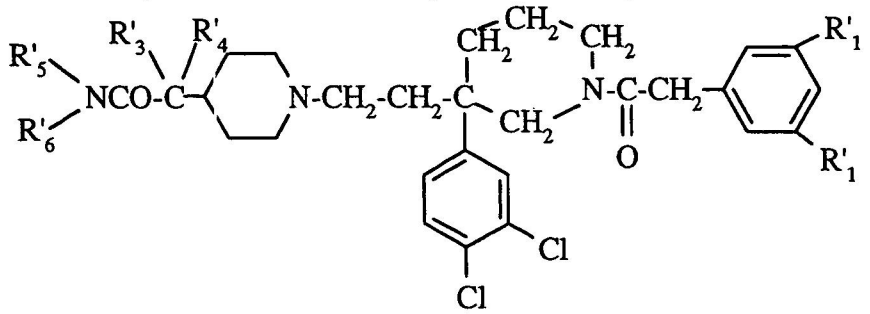
(I')

dans laquelle :

- R'_1 représente un atome de chlore, un méthyle, un éthyle ou un trifluorométhyle ;
- R'_3 et R'_4 représentent chacun un méthyle ou bien, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un cyclohexyle ;
- R'_5 et R'_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, leurs solvats et/ou leurs hydrates.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule :



(I")

dans laquelle :

- R'_1 représente un atome de chlore, un méthyle, un éthyle ou un trifluorométhyle ;
- R'_3 et R'_4 représentent chacun un méthyle ou bien, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, constituent un cyclohexyle ;
- R'_5 et R'_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle ;

ainsi que leurs sels avec des acides minéraux ou organiques, leurs solvats et/ou leurs hydrates.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I), (I'), (I") sous forme optiquement pure.

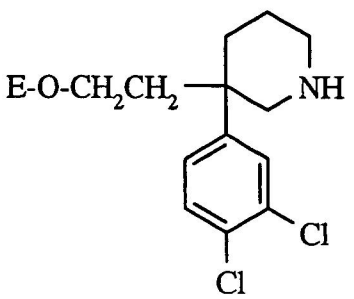
Les composés suivants :

- la 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, isomère (-) ;
- la 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipérazin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, isomère (-) ;
- la 3-[2-[4-(1-N,N-diméthylcarbamoyl-1-méthyléthyl)pipérazin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, isomère (-) ;
- la 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-dichlorophényl)acétyl]pipéridine, isomère (-) ;
- la 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]acétyl]pipéridine, isomère (+) ;
- la 3-[2-[4-(1-carbamoylcyclohexyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, isomère (-) ;
- la 3-[2-[4-(1-carbamoylcyclohexyl)pipérazin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, isomère (-) ;
- la 3-[2-[4-(1-carbamoylcyclohexyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-dichlorophényl)acétyl]pipéridine, isomère (-) ;
- la 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipérazin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-dichlorophényl)acétyl]pipéridine, isomère (+) ;
- la 3-[2-[4-(1-N,N-diméthylcarbamoyl-1-méthyléthyl)pipérazin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-dichlorophényl)acétyl]pipéridine, isomère (+) ;
- la 3-[2-[4-(1-carbamoylcyclohexyl)pipérazin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-dichlorophényl)acétyl]pipéridine, isomère (+) ;
- la 3-[2-[4-(1-carbamoylcyclohexyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]acétyl]pipéridine, isomère (+) ;
- la 3-[2-[4-(1-carbamoylcyclohexyl)pipérazin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]acétyl]pipéridine, isomère (+) ;
- la 3-[2-[4-(1-N,N-diméthylcarbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, isomère (-) ;
- la 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diéthylphényl)acétyl]pipéridine, isomère (-) ;

ainsi que leurs sels,leurs solvats et/ou leurs hydrates sont plus particulièrement préférés.

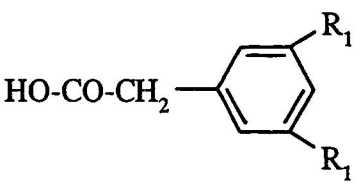
Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé pour la préparation des composés de formule (I), de leurs sels, leurs solvats et/ou leurs hydrates, caractérisé en ce que :

1a) on traite un composé de formule :



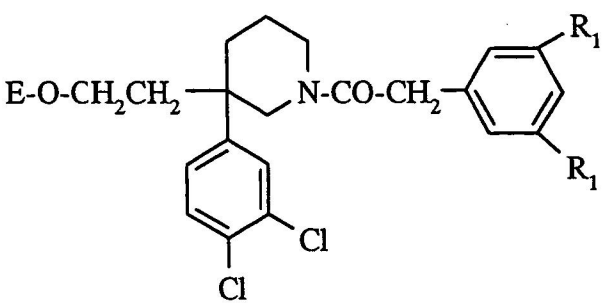
(II)

dans laquelle E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur, avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



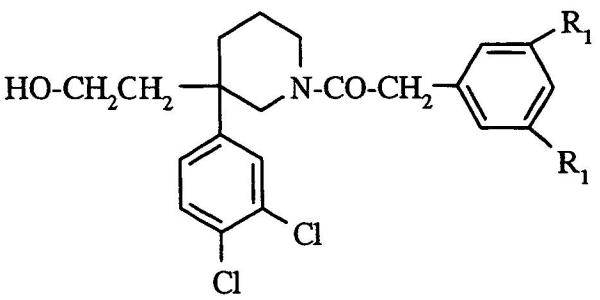
(III)

dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I), pour obtenir un composé de formule :



(IV) ;

2a) éventuellement, lorsque E représente un groupe protecteur, on l'élimine par action d'un acide ou d'une base, pour obtenir l'alcool de formule :



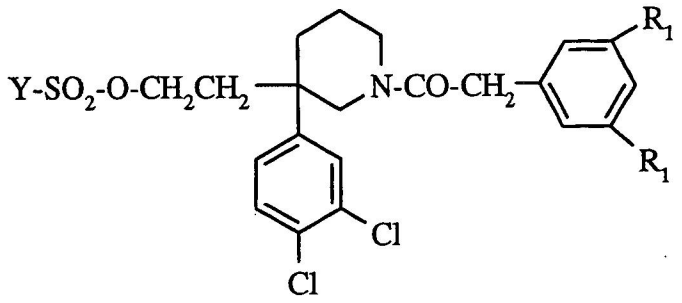
(IV, E = H) ;

289
287

3a) on traite l'alcool obtenu à l'étape 1a) ou à l'étape 2a) de formule (IV, E = H) avec un composé de formule :

$$Y\text{-}SO_2\text{-}Cl \qquad (V)$$

dans laquelle Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle, trifluorométhyle, pour obtenir un composé de formule :



(VI) ;

4a) on fait réagir le composé de formule (VI) avec un composé de formule :



(VII)

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) ;

5a) et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

Lorsque E représente un groupe O-protecteur, celui-ci est choisi parmi les groupes O-protecteurs classiques bien connus de l'homme de l'art, tels que, par exemple, le tétrahydropyran-2-yle, le benzoyle ou un (C_1-C_4)alkylcarbonyle.

Dans l'étape 1a), comme dérivé fonctionnel de l'acide (III), on utilise l'acide lui-même, ou bien un des dérivés fonctionnels qui réagissent avec les amines, par exemple un anhydride, un anhydride mixte, le chlorure d'acide, ou un ester activé, comme l'ester de paranitrophényle.

Lorsqu'on met en oeuvre l'acide de formule (III) lui-même, on opère en présence d'un agent de couplage utilisé en chimie peptidique tel que le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris (diméthylamino)phosphonium en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la N,N-diisopropyléthylamine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le N,N-diméthylformamide à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Lorsqu'on utilise un chlorure d'acide, la réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le benzène, en présence d'une base telle que la

triéthylamine ou la N-méthylmorpholine et à une température comprise entre -60°C et la température ambiante.

Le composé de formule (IV) ainsi obtenu est éventuellement déprotégé à l'étape 2a) selon les méthodes connues de l'homme de l'art. Par exemple, lorsque E représente un groupe tétrahydropyran-2-yle, la déprotection s'effectue par hydrolyse acide en utilisant l'acide chlorhydrique dans un solvant tel que l'éther, le méthanol ou le mélange de ces solvants, ou en utilisant le *p*-toluènesulfonate de pyridinium dans un solvant tel que le méthanol ou encore, en utilisant une résine Amberlyst® dans un solvant tel que le méthanol. La réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant. Lorsque E représente un groupe benzoyle ou un groupe (C_1-C_4)alkylcarbonyle, la déprotection s'effectue par hydrolyse en milieu alcalin en utilisant par exemple un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium ou l'hydroxyde de lithium, dans un solvant inerte tel que l'eau, le méthanol, l'éthanol, le dioxane ou un mélange de ces solvants, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

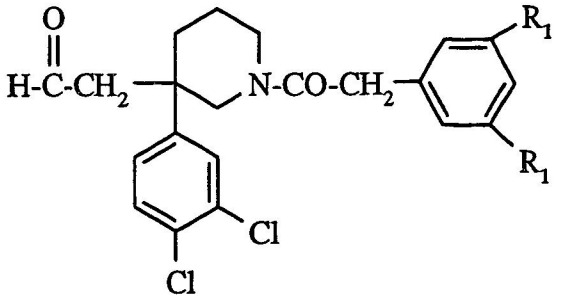
A l'étape 3a) la réaction de l'alcool de formule (IV, E = H) avec un chlorure de sulfonyle de formule (V) s'effectue en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine, dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le benzène ou le toluène, à une température comprise entre -20°C et la température de reflux du solvant.

Le composé de formule (VI) ainsi obtenu est mis en réaction à l'étape 4a), avec un composé de formule (VII). La réaction s'effectue dans un solvant inerte tel que le N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile, le chlorure de méthylène, le toluène ou l'isopropanol et en présence ou en l'absence d'une base. Lorsqu'on utilise une base, celle-ci est choisie parmi les bases organiques telles que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine ou parmi les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tels que le carbonate de potassium, le carbonate de sodium ou le bicarbonate de sodium. En l'absence de base, la réaction s'effectue en utilisant un excès du composé de formule (VII) et en présence d'un iodure de métal alcalin tel que l'iodure de potassium ou l'iodure de sodium. La réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

Selon une variante du procédé :

1b) on procède comme à l'étape 1a) et éventuellement à l'étape 2a) ;

2b) on oxyde le composé de formule (IV, E = H) ainsi obtenu pour préparer un composé de formule :



(VIII) ;

3b) on fait réagir le composé de formule (VIII) avec un composé de formule (VII) tel que défini précédemment, en présence d'un acide, puis on réduit le sel d'imminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur ;

4b) et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

Selon la variante du procédé, à l'étape 2b) on soumet un alcool de formule (IV, E = H) à une oxydation pour obtenir un aldéhyde de formule (VIII). La réaction d'oxydation s'effectue en utilisant par exemple le chlorure d'oxalyle, le diméthylsulfoxyde et la triéthylamine dans un solvant tel que de dichlorométhane et à une température comprise entre -78°C et la température ambiante.

Puis à l'étape 3b), on fait réagir le composé de formule (VII) avec un aldéhyde de formule (VIII) en présence d'un acide tel que l'acide acétique, dans un solvant inerte tel que le méthanol ou le dichlorométhane, pour former *in-situ* une imine intermédiaire qui est réduite chimiquement en utilisant par exemple le cyanoborohydrure de sodium ou le triacétoxyborohydrure de sodium, ou catalytiquement en utilisant l'hydrogène et un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou le nickel de Raney®.

On obtient finalement les composés de formule (I) selon l'invention.

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

Lorsque les composés de formule (I) sont obtenus sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthylique ou dans un alcool tel que le propan-2-ol ou dans l'acétone ou dans le dichlorométhane, ou dans l'acétate d'éthyle avec une solution de l'acide choisi dans un des solvants précités, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

Ainsi, on prépare par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, l'oxalate, le

maléate, le succinate, le fumarate, le naphtalène-2-sulfonate, le benzènesulfonate, le para-toluènesulfonate.

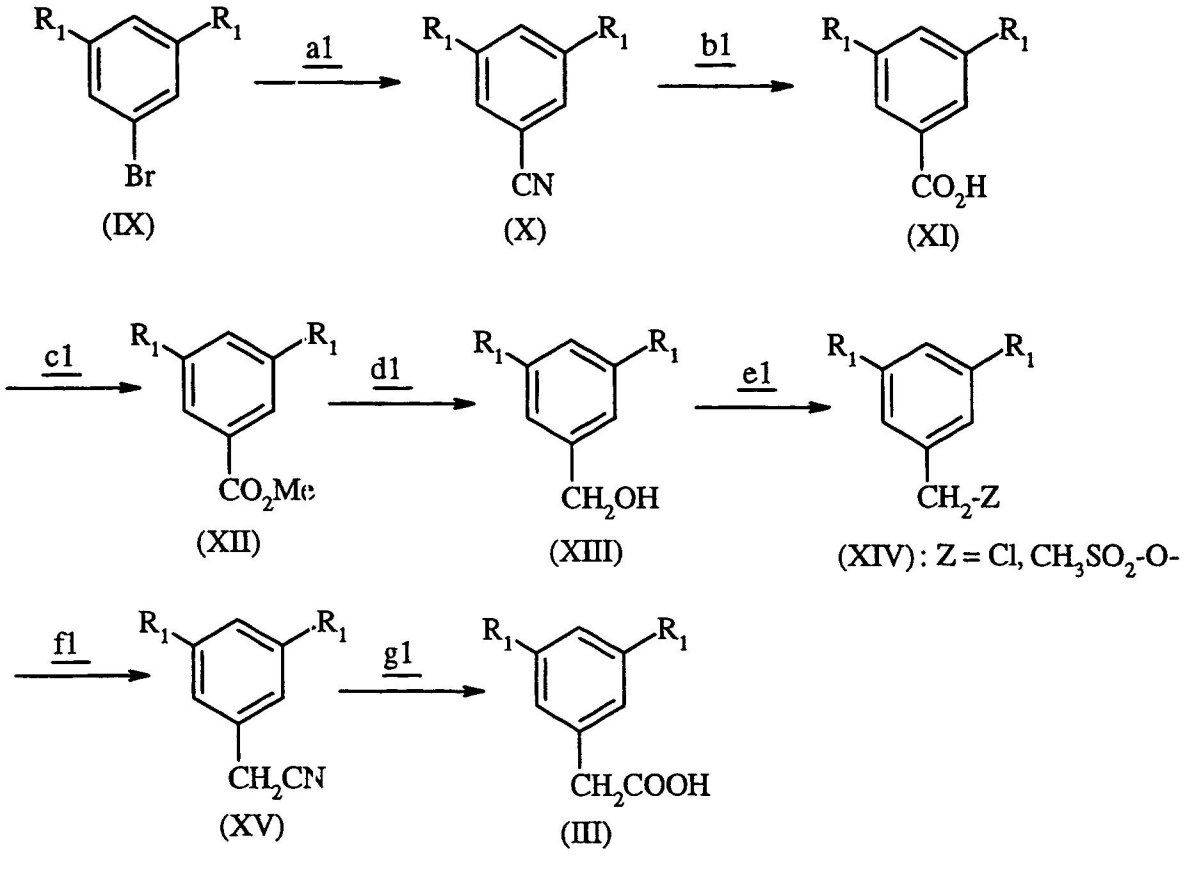
A la fin de la réaction, les composés de formule (I) peuvent être isolés sous forme d'un de leurs sels, par exemple le chlorhydrate, ou l'oxalate ; dans ce cas, s'il est nécessaire, la base libre peut être préparée par neutralisation dudit sel avec une base minérale ou organique, telle que l'hydroxyde de sodium ou la triéthylamine ou avec un carbonate ou bicarbonate alcalin, tel que le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

Les composés de formule (II) se prépare par des méthodes connues en particulier celles qui sont décrites dans les demandes EP-A-0 512 901 et EP-A-0 591 040.

Les composés de formule (III) sont commerciaux ou préparés selon des méthodes connues.

Ainsi, par exemple, on prépare les composés de formule (III) selon le SCHEMA 1 ci-après.

SCHEMA 1



Les étapes a1 et b1 du SCHEMA 1 s'effectuent selon les méthodes décrites dans J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3280-3282.

A l'étape c1 on prépare un ester de formule (XII) à partir d'un acide de formule (XI) selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

L'ester (XII) ainsi obtenu est réduit à l'étape d1 en alcool de formule (XIII) selon les méthodes connues de l'homme de l'art.

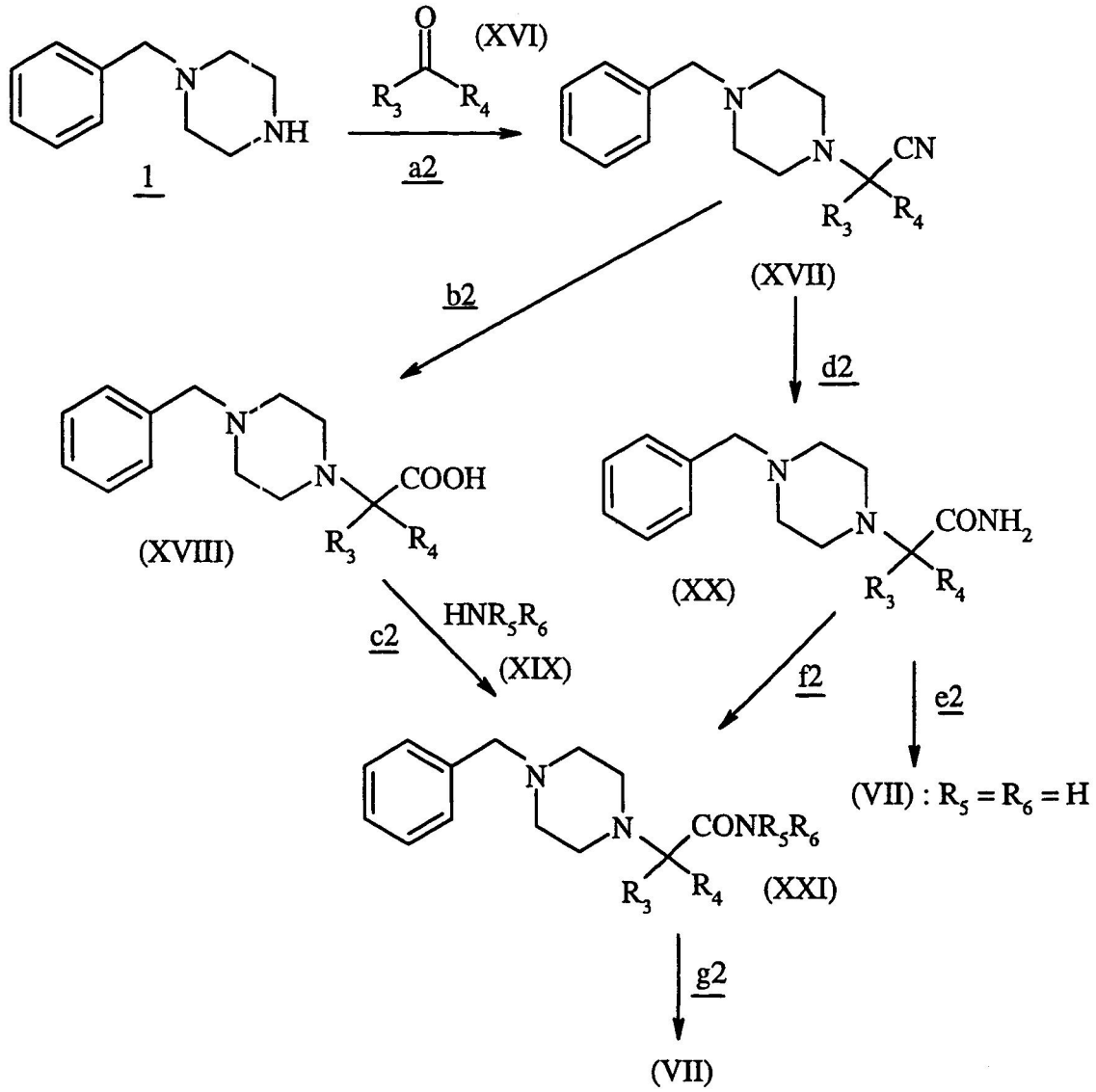
Les étapes e1 et f1 s'effectuent selon les méthodes décrites dans J. Med. Chem., 1973, 16, 684-687.

Les dérivés phénylacétonitrile de formule (XV) ainsi obtenus sont hydrolysés à l'étape g1 en composés de formule (III) selon les méthodes décrites dans J. Org. Chem., 1968, 33, 4288 ou dans EP-A-0 714 891.

Les dérivés bromés de formule (IX) sont connus ou préparés selon des méthodes connues telles que celles décrites dans J. Org. Chem., 1971, 36(1), 193-196, ou dans J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3280-3282.

Les composés de formule (VII) dans laquelle X représente un groupe R_2-N< dans lequel R_2 représente un groupe $-CR_3R_4CONR_5R_6$ se préparent selon le SCHEMA 2 ci-après :

SCHEMA 2



A l'étape a2 du SCHEMA 2, on fait réagir le composé 1 avec une cétone de formule (XVI), en présence de 2-hydroxyisobutyronitrile, selon la méthode décrite dans Eur. J. Med. Chem., 1990, 25, 609-615.

Le dérivé nitrile de formule (XVII) ainsi obtenu est hydrolysé à l'étape b2 selon les méthodes connues de l'homme de l'art pour donner un dérivé acide de formule (XVIII).

L'acide (XVIII) est mis en réaction à l'étape c2 avec une amine de formule (XIX) selon les méthodes classiques du couplage peptidique pour donner le dérivé (XXI).

Alternativement, on hydrolyse, à l'étape d2, le dérivé nitrile de formule (XVII) selon les méthodes connues pour obtenir le dérivé carboxamide de formule (XX), qui est éventuellement déprotégé à l'étape e2, selon les méthodes classiques, pour obtenir le composé (VII) dans lequel $R_5 = R_6 = H$.

A l'étape f2, par réaction du composé de formule (XX), en présence d'une base forte, respectivement, avec un halogènure de $(C_1\text{-}C_3)$alkyle, ou successivement avec deux halogénures de $(C_1\text{-}C_3)$alkyle, ou avec un dihalogénure de formule Hal-R_5-R_6-Hal, selon les méthodes classiques d'alkylation, on prépare un composé de formule (XXI) dans laquelle respectivement R_5 représente un $(C_1\text{-}C_3)$alkyle et R_6 = H, ou R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment un $(C_1\text{-}C_3)$alkyle, ou R_5 et R_6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle.

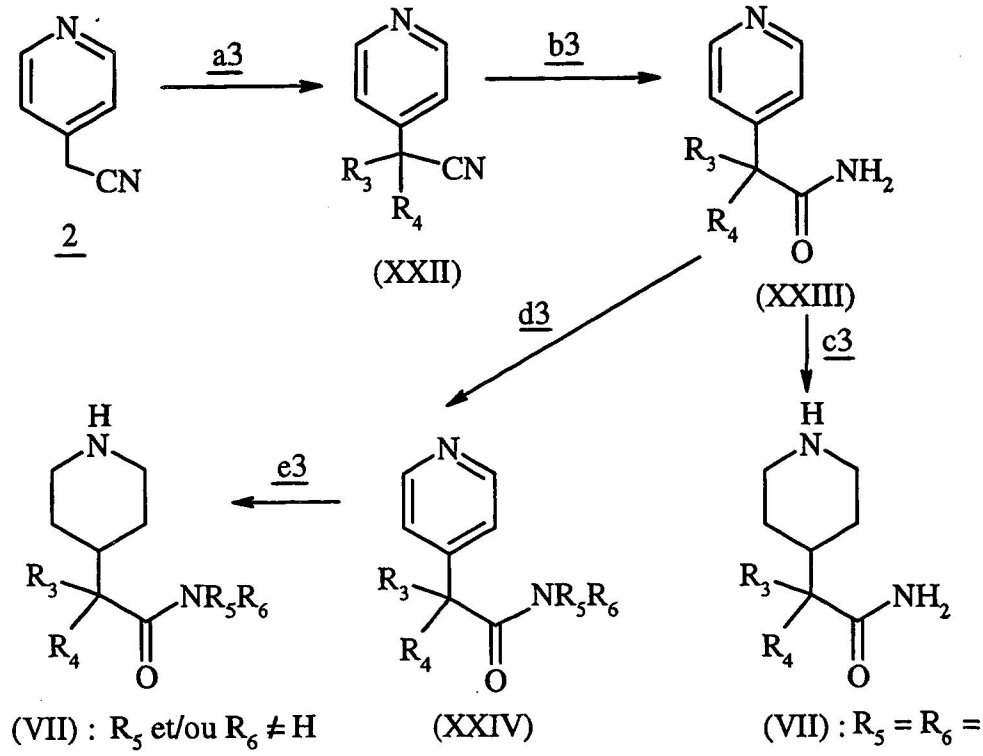
Le composé (XXI) ainsi obtenu est déprotégé à l'étape g2, selon les méthodes connues, pour donner le composé (VII) attendu.

Les composés de formule (VII) dans laquelle X représente un groupe

R_2-CH< dans lequel R_2 représente un groupe $-CR_3R_4CONR_5R_6$

se préparent selon le SCHEMA 3 ci-après.

SCHEMA 3



A l'étape a3 du SCHEMA 3, la réaction du composé 2, en présence d'une base forte, avec respectivement un halogénure de $(C_1\text{-}C_4)$alkyle linéaire, ou avec un dihalogénure de formule Hal$(CH_2)_m$-Hal dans laquelle m = 2 à 5 et Hal représente un atome d'halogène, selon les méthodes classiques d'alkylation, permet d'obtenir le composé de formule (XXII) dans laquelle, respectivement R_3 et R_4 représentent

chacun un (C_1-C_4)alkyle linéaire ou, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un (C_3-C_6)cycloalkyle.

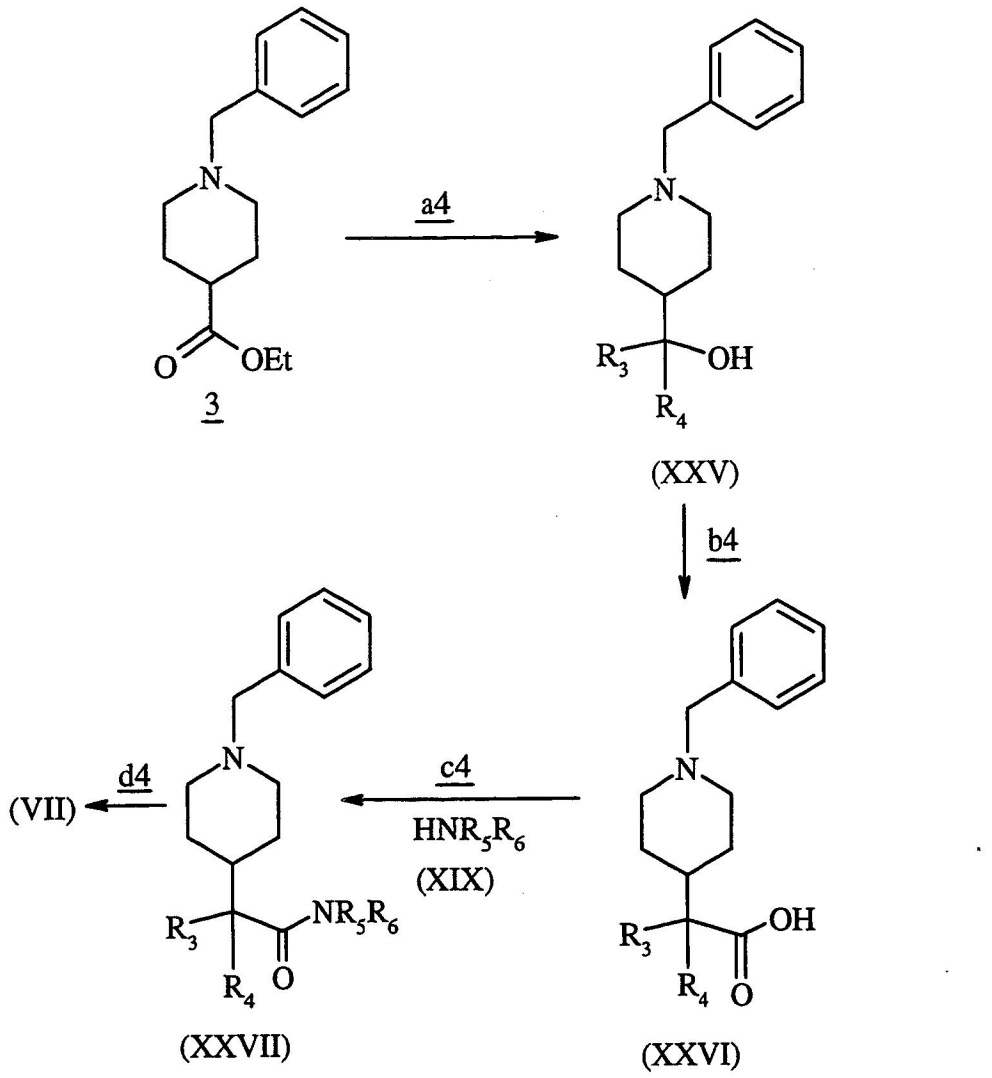
Le dérivé nitrile (XXII) ainsi obtenu est hydrolysé à l'étape b3 selon les méthodes connues de l'homme de l'art pour donner le dérivé carboxamide (XXIII). Eventuellement, à l'étape c3, on hydrogène, en présence d'un catalyseur tel que l'oxyde de platine, le cycle pyridine selon les méthodes classiques, pour obtenir un composé de formule (VII) dans laquelle R_5 et R_6 = H.

A l'étape d5, par réaction d'alkylation, selon les méthodes classiques précédemment décrites, du composé de formule (XXIII), puis réduction, par hydrogénation catalytique classique, du composé (XXIV) ainsi obtenu, on obtient un composé de formule (VII) dans laquelle R_5 et/ou $R_6 \neq H$.

On peut également obtenir les composés de formule (VII) dans laquelle X représente un groupe -CH-$CR_3R_4CONR_5R_6$ selon le SCHEMA 4 ci-après.

293
291

SCHEMA 4



A l'étape a4 du SCHEMA 4, la réaction du composé 3 avec un dérivé organolithien ou organomagnésien approprié tel que, par exemple, le méthyllithium, le chlorure d'éthylmagnésium, le chlorure de propylmagnésium ou le pentane-1,5-di(magnésium chlorure), selon les méthodes décrites dans EP-A-0 625 509, permet d'obtenir l'alcool de formule (XXV).

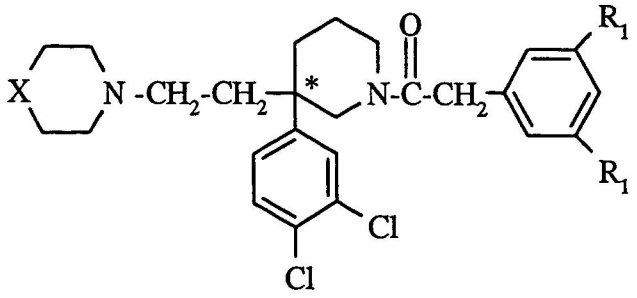
L'alcool (XXV) ainsi obtenu est oxydé à l'étape b4 en acide de formule (XXVI) selon la méthode décrite dans Helvetica Chimica Acta, 1972, 55 (7), 2439.

L'acide (XXVI) est mis en réaction à l'étape c4 avec une amine de formule (XIX) selon les méthodes classiques du couplage peptidique pour donner le composé (XXVII).

Le composé (XXVII) est déprotégé à l'étape d4, selon les méthodes connues, pour donner le composé (VII) attendu.

Le composé 3 se prépare par réaction de l'isonipécotate d'éthyle avec du bromure de benzyle, en présence d'une base, selon les méthodes classiques d'alkylation.

La résolution des mélanges racémiques des composés de formule (I) permet d'isoler les énantiomères de formule :



(I*)

dans laquelle :

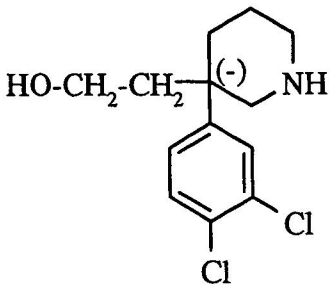
- "*" signifie que l'atome de carbone ainsi marquée à la configuration absolue (S) ou (R) déterminée ;
- X et R_1 sont tels que définis pour un composé de formule (I) ;

ainsi que leurs sels éventuels avec des acides minéraux ou organiques, leurs solvats et/ou leurs hydrates.

Il est cependant préférable d'effectuer le dédoublement des mélanges racémiques à partir du composé intermédiaire de formule (II, E=H) utile pour la préparation du composé de formule (I) tel que décrit dans les demandes de brevet : EP-A-0512901, EP-A-0612716 et EP-A-0591040.

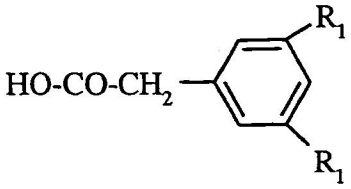
Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne un procédé stéréospécifique pour la préparation des composés de formule (I) ayant la configuration (S), de leurs sels, de leurs solvats et/ou hydrates, caractérisé en ce que :

1d) on traite l'isomère (-) d'un composé de formule :



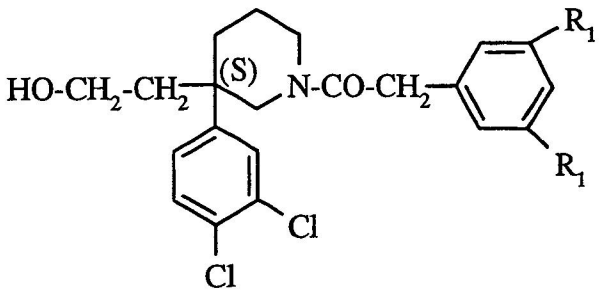
(II*, E=H)

avec un dérivé fonctionnel de l'acide de formule :



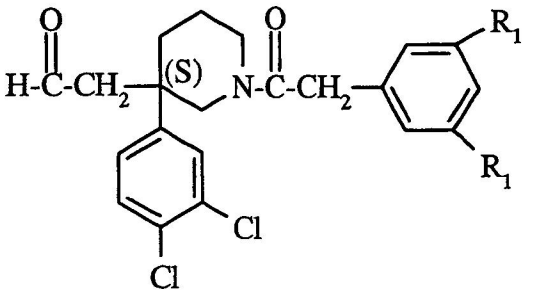
(III)

pour obtenir un composé de formule :



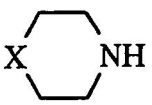
(IV*, E=H) ;

2d) on oxyde le composé de formule (IV*)pour obtenir un composé de formule :



(VIII*) ;

3d) on fait réagir le composé de formule (VIII*) avec un composé de formule :



(VII) ;

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I),

en présence d'un acide, puis on réduit le sel d'iminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur ;

4d) et, éventuellement on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, ou de carbone ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium, ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques en tant que ligand de récepteurs.

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

L'affinité des composés pour les récepteurs aux tachykinines a été évaluée in vitro par plusieurs essais biochimiques utilisant des radioligands :

1) La liaison de [^{125}I] BH-SP (Substance P marquée à l'iode-125 à l'aide du réactif de Bolton-Hunter) aux récepteurs NK_1 des cellules lymphoblastiques humaines (D. G. Payan et al., J. Immunol., 1984, 133, 3260-3265).

2) La liaison [^{125}I] His-NK_A aux récepteurs clonés NK_2 humains exprimés par des cellules CHO (Y. Takeda et al., J. Neurochem., 1992, 59, 740-745).

3) La liaison [^{125}I] His [MePhe^{7}] NK_B aux récepteurs NK_3 du cortex cérébral de rat, du cortex cérébral de cobaye et du cortex cérébral de gerbille ainsi qu'aux récepteurs clonés NK_3 humains exprimés par des cellules CHO (Buell et al., FEBS Letters, 1992, 299, 90-95).

Les essais ont été effectués selon X. Emonds-Alt et al. (Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413 ; Life Sci., 1995, 56, PL 27-32).

Les composés selon l'invention inhibent fortement la liaison de la substance P aux récepteurs NK_1 des cellules lymphoblastiques humaines IM9. La constante d'inhibition Ki pour les récepteurs des cellules lymphoblastiques humaines est de l'ordre de 10^{-11}M.

Les constantes d'inhibition Ki pour les récepteurs clonés NK_2 humains sont de l'ordre de 10^{-8}M et les constantes d'inhibition Ki pour les récepteurs clonés NK_3 humains sont supérieures à 10^{-7}M.

Les composés de formule (I) sont des antagonistes, puissants et sélectifs, des récepteurs NK_1 humains de la substance P.

Ainsi les composés de formule (I) ont également été évalué in vivo sur des modèles animaux.

Chez la gerbille, un comportement de rotation est induit par administration intrastriatale d'un agoniste spécifique des récepteurs NK_1 : le septide ; on a constaté qu'une application unilatérale de septide dans le striatum de gerbille conduit à de fortes rotations contralatérales qui sont inhibées par les composés de formule (I) administrés soit par voie intrapéritonéale, soit par voie orale. Ce test a été adapté de la méthode décrite par M. Jung et al., Neuropharmacology, 1994, 33 (2), 167-179.

Ces résultats montrent que les composés de formule (I) sont actifs par voie orale, qu'ils passent la barrière hématoméningée et qu'ils sont susceptibles de bloquer, au niveau du système nerveux central, l'action propre aux récepteurs NK_1.

Les composés de formule (I) ont été évalués dans le test de bronchoconstriction chez le cobaye, selon la méthode décrite par X. Emonds-Alt et al., European Journal of Pharmacology, 1993, 250, 403-413. Les composés de formule (I) administrés par voie intraveineuse antagonisent fortement la bronchoconstriction induite par administration intraveineuse de septide chez le cobaye dans ces conditions expérimentales.

L'activité pharmacologique in vivo des composés de formule (I) a également été évaluée dans le modèle d'hypotension chez le chien, selon la méthode décrite par X. Emonds-Alt et al., Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413. Les composés de formule (I) administrés par voie intraveineuse inhibent fortement l'hypotension induite par

administration intraveineuse de [Sar^9, $Met(O_2)^{11}$]substance P chez le chien anesthésié dans ces conditions expérimentales.

Ces résultats montrent que les composés de formule (I) bloquent au niveau du système nerveux périphérique, l'action propre aux récepteurs NK_1.

Les composés de la présente invention sont notamment des principes actifs de compositions pharmaceutiques, dont la toxicité est compatible avec leur utilisation en tant que médicaments.

Les composés de formule (I) ci-dessus peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,1 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Pour leur utilisation comme médicaments, les composés de formule (I) sont généralement administrés en unités de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou l'un de ses sels, solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon et des adjuvants de formulation comme des liants (polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylméthylcellulose, etc...), des agents d'écoulement comme la silice, des

lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribéhénate de glycérol, le stéarylfumarate de sodium.

Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent être ajoutés à la formulation.

Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide, fusion à chaud.

Les comprimés peuvent être nus ou dragéifiés (par du saccharose par exemple) ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriés.

Les comprimés peuvent avoir une libération flash, retardée ou prolongée en réalisant des matrices polymériques ou en utilisant des polymères spécifiques au niveau du pelliculage.

On obtient une préparation en gélule par simple mélange du principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange ou granulation sèche, humide, fusion à chaud), liquides ou semi-solides.

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

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

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

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

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant comme par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le

Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

Pour l'administration locale on peut utiliser des crèmes, des pommades, des gels, des collyres.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif peuvent être en solution alcoolique.

Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible ; on peut également utiliser un système contenant le principe actif seul ou associé à un excipient, sous forme de poudre.

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

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements chroniques, on peut utiliser les implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,1 à 1000 mg de principe actif, de préférence de 0,5 à 250 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Les compositions susdites peuvent également renfermer d'autres produits actifs tels que, par exemple, des bronchodilatateurs, des antitussifs, des antihistaminiques, des antiinflammatoires, des antiémétiques, des agents de chimiothérapie.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I), ou de l'un de leurs sels, solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à traiter toute pathologie où la substance P et les récepteurs NK1 humains sont impliqués.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I) ou de l'un de leurs sels, solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à traiter les pathologies du système respiratoire, gastro-intestinal, urinaire, immunitaire, cardiovasculaire et du système nerveux central ainsi que la douleur, la migraine, les inflammations, les nausées et les vomissements, les maladies de la peau.

Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles :

- comme analgésique, en particulier dans le traitement de douleurs traumatiques telles que les douleurs post-opératoires ; de la névralgie du plexus brachial ; de douleurs chroniques telles que les douleurs arthritiques due à l'ostéoarthrite, l'arthrite rhumatoïde ou l'arthrite psoriatique ; de douleurs neuropathiques telles que la névralgie post-herpétique, la névralgie du trijumeau, la névralgie segmentale ou intercostale, la fibromyalgie, la causalgie, la neuropathie périphérique, la neuropathie diabétique, les neuropathies induites par une chimiothérapie, les neuropathies liées au SIDA, la névralgie occipitale, la névralgie géniculée, la névralgie glossopharyngienne ; de douleurs de l'illusion des amputés ; de diverses formes de mal de tête telle que la migraine chronique ou aiguë, de douleur temporomandibulaire, de douleur du sinus maxillaire, du névralgisme facial, d'odontalgie ; de douleur du cancéreux ; de douleur d'origine viscérale ; de douleur gastro-intestinale ; de douleur due à la compression nerveuse, de douleurs dues à la pratique intensive d'un sport ; de la dysménorrhée ; de douleur menstruelle ; de douleur due à une méningite, à une arachnoïdite ; de douleur muscosquelettique ; de douleurs du bas du dos dues à une sténose spinale, à un disque prolabé, à une sciatique ; de douleur de l'angineux ; de douleurs dues à une spondylite ankylosante ; de douleurs liées à la goutte ; de douleurs liées aux brûlures, à la cicatrisation, à une dermatose prurigineuse ; de douleur thalamique ;

- comme antiinflammatoire en particulier pour traiter les inflammations dans l'asthme, l'influenza, les bronchites chroniques, les toux, les allergies, le bronchospasme et l'arthrite rhumatoïde ; les maladies inflammatoires du système gastro-intestinal par exemple la maladie de Crohn, les colites ulcératives, les pancréatites, les gastrites, l'inflammation des intestins, les troubles causés par les antiinflammatoires non-stéroidiens, les effets inflammatoires et secrétoires dûs aux infections bactériennes par exemple dûe au Clostridium difficile ; les maladies inflammatoires de la peau, par

exemple l'herpès et l'eczéma ; les maladies inflammatoires de la vessie telles que la cystite et l'incontinence ; les inflammations ophtalmiques telles que la conjonctivite, la vitréorétinopathie ; les inflammations dentaires telles que gingivite et périodontite ;

- dans le traitement des maladies allergiques en particulier de la peau comme l'urticaire, les dermatites de contact, les dermatites atopiques et des maladies respiratoires comme les rhinites ;

- dans le traitement des maladies du système nerveux central en particulier des psychoses telles que la schizophrénie, la manie et la démence ; des désordres cognitifs telle que la maladie d'Alzheimer, l'anxiété, la démence liée au SIDA ; des neuropathies diabétiques ; de la dépression ; de la maladie de Parkinson ; de la dépendance aux drogues; des abus de substances ; des troubles de la vigilance, du sommeil, du rythme circadien, de l'humeur, de l'épilepsie ; du syndrôme de Down ; de la chorée d'Huntington ; des désordres somatiques liés au stress ; des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Pick, la maladie de Creutzfeldt-Jacob ; des désordres liés à la panique, à la phobie, au stress ;

- comme myorelaxant et antispasmodique ;

- dans le traitement des nausées et vomissements aigus ou retardés et anticipés, par exemple les nausées et vomissements induits par des drogues comme les agents utilisés en chimiothérapie lors d'un cancer ; par thérapies par rayons lors d'irradiations du thorax ou de l'abdomen dans le traitement du cancer, de carcinoïdose ; par ingestion de poison ; par des toxines dues à des désordres métaboliques ou infectieux comme les gastrites, ou produites lors d'infection gastro-intestinale bactérienne ou virale ; lors d'une grossesse ; lors de troubles vestibulaires telles que le mal des transports, les vertiges, le syndrome de Ménière ; lors des maladies post-opératoires ; les nausées et vomissements induits par dialyse, par les prostaglandines ; par obstructions gastro-intestinales ; lors de motilité gastro-intestinale réduite ; lors de douleurs viscérales par infarctus du myocarde ou péritonite ; lors de migraine ; lors du mal d'altitude ; par ingestion d'analgésiques opiacés comme la morphine ; lors de reflux gastro-oesophagien ; lors d'indigestion acide ou de surconsommation de nourriture ou de boisson, lors d'acidité ou aigreur gastrique, régurgitation, brûlure d'estomac, par exemple épisodiques, nocturnes ou induites par un repas et dyspepsie ;

- dans le traitement des maladies du système gastro-intestinal telles que le syndrome du colon irritable, les ulcères gastriques et duodénaux, les ulcères oesophagiques, les diarrhées, les hypersécrétions, les lymphomes, les gastrites, les reflux gastro-oesophagiens, l'incontinence fécale, la maladie de Hirschsprung ;

- dans le traitement des maladies de la peau telles que le psoriasis, les prurits, les brûlures, notamment les coups de soleil ;

- dans le traitement des maladies du système cardiovasculaire telles que l'hypertension, les aspects vasculaires de la migraine, les oedèmes, la thrombose, l'angine de poitrine, les spasmes vasculaires, les maladies circulatoires dûes à une vasodilatation, la maladie de Raynaud, les fibroses, les maladies du collagène, l'athéosclérose ;

- dans le traitement des cancers du poumon à petites cellules ; des tumeurs cérébrales ;

- les maladies de démyelination telles que la sclérose en plaques ou la sclérose latérale amyotrophique ;

- dans le traitement des maladies du système immunitaire liées à la suppression ou à la stimulation des fonctions des cellules immunes par exemple l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, la maladie de Crohn, le diabète, le lupus, les réactions de rejet après transplantation ;

- dans le traitement des troubles de la miction en particulier la pollakiurie ;

- dans le traitement de la réticulose histiocytaire comme dans les tissus lymphatiques ;

- comme anorexigène ;

- dans le traitement de l'emphysème ; du syndrome de Reiter ; des hémorroïdes ;

- dans le traitement des troubles oculaires telles que le glaucome, l'hypertension oculaire, le myosis, l'excès de larmes ;

- dans le traitement ou la prévention d'une attaque, de l'épilepsie, des traumatismes de la tête, des traumatismes du cordon spinal, des lésions ischémiques cérébrales dûe à une attaque ou à une occlusion vasculaire ;

- dans le traitement des troubles de la fréquence et du rythme cardiaque, en particulier ceux qui sont occasionnés par la douleur ou le stress ;

- dans le traitement des peaux sensibles et pour prévenir ou combattre les irritations de la peau ou des muqueuses, les pellicules, les érythèmes ou les prurits ;

- dans le traitement des troubles neurologiques de la peau tels que lichens, prurigos, toxidermies prurigineuses, prurits sévères d'origine neurogène ;

- dans le traitement des ulcères et de toutes maladies causées par Helicobacter Pylori ou une bactérie uréase positive gram négative ;

- dans le traitement des maladies causées par l'angiogénèse ou dont l'angiogénèse est un symtôme ;

- dans le traitement des algies oculaires et/ou palbébrales et/ou les dysesthésies oculaires ou palpébrales ;

- comme antiperspirant.

La présente invention inclut aussi une méthode pour traiter lesdites affections aux doses indiquées ci-dessus.

Dans les Préparations et dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DCM : dichlorométhane

THF : tétrahydrofurane

éther : éther diéthylique

éther chlorhydrique : solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique

BOP : benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium hexafluorophosphate

F : point de fusion

Teb : température d'ébullition

TA : température ambiante

silice H : gel de silice 60H commercialisé par Merck (DARMSTAD)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) sont enregistrés à 200 MHz dans DMSO-d_6, en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme référence. Les déplacements chimiques δ sont indiqués en parties par million (ppm).

s : singulet ; se : singulet élargi ; t : triplet ; qd : quadruplet ; m : massif.

PREPARATION 1

3-(3,4-Dichlorophényl)-3-(2-hydroxyéthyl)pipéridine, isomère (-), composé de formule (II*, E=H).

La préparation de ce composé est décrite dans la demande de brevet EP-A-0 591 040.

PREPARATION 2.1

Acide 3,5-dichlorophénylacétique.

(III) : R_1 = Cl.

A) Chlorure de 3,5-dichlorobenzyle.

A une solution de 14,5 g d'alcool 3,5-dichlorobenzylique dans 150 ml de chloroforme, on ajoute goutte à goutte à TA une solution de 12,5 g de chlorure de thionyle dans 20 ml de chloroforme, puis chauffe à 40-50°C pendant 8 heures et laisse une nuit sous agitation à TA. On concentre sous vide et obtient 16 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) 3,5-Dichlorophénylacétonitrile.

A une solution de 16 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml d'EtOH, on ajoute une solution de 6,5 g de cyanure de potassium dans 50 ml d'eau et chauffe à reflux pendant 4 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur silice H en éluant par le mélange heptane/toluène (50/50 ; v/v) puis par du toluène. On obtient 7 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) Acide 3,5-dichlorophénylacétique.

A une solution de 7 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml d'EtOH on ajoute une solution de 8,4 g de KOH dans 10 ml d'eau, puis chauffe à reflux pendant 5 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, lave la phase aqueuse à l'éther, acidifie la phase aqueuse à pH = 1 par ajout d'HCl concentré et laisse une nuit sous agitation à TA. On essore le produit cristallise formé, le lave à l'eau et le sèche sous vide à 60°C. On obtient 7 g du produit attendu, F = 112-114,5°C.

PREPARATION 2.2

Acide 3,5-diéthylphénylacétique.

(III) : R_1 = Et.

A) 3,5-Diéthylbromobenzène.

On refroidit à -5°C un mélange de 20 g de 4-bromo-2,6-diéthylaniline, 160 ml d'acide acétique, 100 ml d'une solution d'HCl concentrée, 30 ml d'eau et 100 ml d'EtOH, ajoute goutte à goutte une solution de 6,6 g de nitrite de sodium dans 25 ml d'eau et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur 170 ml d'H_3PO_2 à 50 % refroidi à 0°C, laisse 2 heures sous agitation à 0°C puis 48 heures à TA. On extrait le mélange réactionnel à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 1N, à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au cyclohexane. On obtient 18 g du produit attendu.

B) 3,5-Diéthylbenzonitrile.

On chauffe pendant 15 heures à reflux un mélange de 24,7 g du composé obtenu à l'étape précédente et 12 g de cyanure cuivreux dans 70 ml de DMF. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur 50 ml d'eau et laisse sous agitation à TA jusqu'à formation d'une gomme. On refroidit le mélange au bain de glace, ajoute 150 ml d'éthylènediamine et laisse 2 heures sous agitation à TA. On extrait le mélange à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et

évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane/AcOEt (95/5 ; v/v). On obtient 12 g du produit attendu.

C) Acide 3,5-diéthylbenzoïque.

A une solution de 12 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 60 ml d'EtOH on ajoute une solution de 22 g de KOH dans 15 ml d'eau et chauffe à reflux pendant 24 heures. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'eau, lave la phase aqueuse à l'éther, acidifie la phase aqueuse à pH = 2 par ajout d'HCl concentrée, essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche sous vide. On obtient 13 g du produit attendu.

D) Ester méthylique de l'acide 3,5-diéthylbenzoïque.

On chauffe à reflux pendant 48 heures un mélange de 13 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 90 ml de MeOH et 10 gouttes d'H_2SO_4. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, neutralise par ajout d'une solution à 10 % de $NaHCO_3$, extrait à l'éther, lave la phase organique par une solution de $NaHCO_3$ à 10 %, à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 12 g du produit attendu.

E) Alcool 3,5-diéthylbenzylique.

On refroidit à 0°C une suspension de 2,5 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 50 ml de THF, ajoute goutte à goutte une solution de 12 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de THF et laisse 30 minutes sous agitation. On hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 2,5 ml d'eau, 2,5 ml de NaOH 4N et 7,5 ml d'eau. On filtre les sels minéraux et concentre sous vide le filtrat. On obtient 10,9 g du produit attendu qui est utilisé tel quel.

F) Méthanesulfonate de 3,5-diéthylbenzyle.

A une solution de 10,9 g du composé obtenu à l'étape précédente et 7,4 g de triéthylamine dans 100 ml de DCM, on ajoute goutte à goutte, à TA, une solution de 8,4 g de chlorure de méthanesulfonyle dans 50 ml de DCM et laisse 30 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 16 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

G) 3,5-Diéthylphénylacétonitrile.

A une solution de 16 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de DMF, on ajoute une solution de 5,15 g de cyanure de potassium dans 20 ml d'eau et chauffe à 80°C pendant 1 heure. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur

Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM. On obtient 3 g du produit attendu.

H) Acide 3,5-diéthylphénylacétique.

A une solution de 3 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml d'EtOH on ajoute une solution de 7,8 g de KOH dans 10 ml d'eau, puis chauffe à reflux pendant 5 heures. On concentre sous vide, reprend le résidu à l'eau, lave la phase aqueuse à l'éther, acidifie la phase aqueuse à pH = 1 par ajout d'HCl concentré et laisse une nuit sous agitation à TA. On essore le produit cristallisé formé, le lave à l'eau et le sèche sous vide. On obtient 2,5 g du produit attendu.

RMN ^1H : δ (ppm) : 1,1 : t : 6H ; 2,4 : qd : 4H ; 3,4 : s : 2H ; 6,8 : m : 3H ; 12,2 : se : 1H.

PREPARATION 3.1

Chlorhydrate de 2-(pipéridin-4-yl)isobutyramide.

(VII), HCl : X = $-\underset{|}{CH}-C(CH_3)_2-CONH_2$.

A) 2-Méthyl-2-(pyridin-4-yl)propionitrile.

On refroidit à 0°C un mélange de 3 g de chlorhydrate de pyridin-4-ylacétonitrile dans 50 ml de DMF, ajoute par petites portions 2,6 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile, et laisse 2 heures sous agitation à TA. On refroidit le mélange réactionnel au bain de glace, ajoute goutte à goutte 6 g d'iodure de méthyle et laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glace, extrait à l'éther, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$, filtre et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 2,39 g du produit attendu sous forme d'huile qui cristallise.

B) Chlorhydrate de 2-(pyridin-4-yl)isobutyramide.

On chauffe à 100°C pendant 15 minutes un mélange de 2,39 g du composé obtenu à l'étape précédente et 10 ml d'une solution d'H_2SO_4 concentré. On refroidit le mélange réactionnel à TA, ajoute 50 g de glace, alcalinise à pH = 14 par ajout d'une solution de NaOH concentrée, filtre les sels minéraux, extrait le filtrat à l'AcOEt puis au DCM, sèche les phases organiques jointes sur $MgSO_4$, filtre et évapore sous vide les solvants (F = 134°C, base). On dissout le produit obtenu dans l'acétone, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 2,9 g du produit attendu.

300
298

C) Chlorhydrate de 2-(pipéridin-4-yl)isobutyramide.

On hydrogène pendant 3 jours, à 60°C, sous une pression de 60 bars un mélange de 2,9 g du composé obtenu à l'étape précédente, 1 g de PtO_2 et 50 ml de MeOH. On filtre le catalyseur sur Célite®, lave au MeOH et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu dans l'acétonitrile, essore le précipité formé, le lave à l'acétonitrile puis à l'éther. On obtient 2,5 g du produit attendu, F > 260°C.

PREPARATION 3.2

Dichlorhydrate de 2-(pipérazin-1-yl)isobutyramide.

(VII), 2HCl : X = $-N(-)-C(CH_3)_2-CONH_2$.

A) 2-(4-Benzylpipérazin-1-yl)-2-méthylpropionitrile.

On mélange 4,5 ml d'acétone, 20 g de $MgSO_4$ sec, 10 g de N,N-diméthylacétamide, 10 g de 1-benzylpipérazine et 9,5 ml de 2-hydroxyisobutyronitrile et chauffe à 45°C pendant 48 heures sous forte agitation. On verse le mélange réactionnel sur de la glace et laisse 30 minutes sous agitation. On extrait le mélange à l'éther, lave plusieurs fois la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 13 g du produit attendu.

B) Dichlorhydrate de 2-(4-benzylpipérazin-1-yl)isobutyramide.

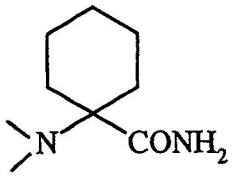
On chauffe rapidement à 110°C pendant 30 minutes un mélange de 13 g du composé obtenu à l'étape précédente et 130 ml d'une solution d'H_2SO_4 à 90 %. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur de la glace, alcalinise à pH = 10 par ajout d'une solution de NH_4OH concentrée et essore le produit cristallisé formé. On dissout le produit dans du DCM, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On reprend le produit dans l'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 9,5 g du produit attendu.

C) Dichlorhydrate de 2-(pipérazin-1-yl)isobutyramide.

On hydrogène pendant une nuit, à TA et à pression atmosphérique, un mélange de 1,3 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,18 g de Palladium sur charbon à 10 % dans 30 ml d'EtOH 95. On filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On obtient 0,6 g du produit attendu.

PREPARATION 3.3

Dichlorhydrate de 1-(pipérazin-1-yl)cyclohexanecarboxamide.

(VII), 2HCl : X = 

A) 1-(4-Benzylpipérazin-1-yl)cyclohexanecarbonitrile.

On mélange 5,7 g de cyclohexanone, 20 g de $MgSO_4$ sec, 10 g de N,N-diméthylacétamide, 10 g de 1-benzylpipérazine et 9,5 ml de 2-hydroxyisobutyronitrile et chauffe à 45°C pendant 48 heures sous forte agitation. On verse le mélange réactionnel sur de la glace et laisse 30 minutes sous agitation. On extrait le mélange à l'éther, lave plusieurs fois la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 15 g du produit attendu.

B) Dichlorhydrate de 1-(4-benzylpipérazin-1-yl)cyclohexanecarboxamide.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la Préparation 3.2 à partir de 15 g du composé obtenu à l'étape précédente et 50 ml d'une solution d'H_2SO_4 à 90 %. On obtient 5,5 g du produit attendu.

C) Dichlorhydrate de 1-(pipérazin-1-yl)cyclohexanecarboxamide.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de la Préparation 3.2 à partir de 2,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,3 g de palladium sur charbon à 10 % dans 30 ml d'EtOH 95. On obtient 1,6 g du produit attendu.

PREPARATION 3.4

Diformate de N,N-diméthyl-2-(pipérazin-1-yl)isobutyramide.

(VII), $2HCO_2H$: X = -N-$C(CH_3)_2$-$CON(Me)_2$.

A) N,N-diméthyl-2-(4-benzylpipérazin-1-yl)isoburyramide.

A un mélange de 2,6 g de composé obtenu à l'étape B de la Préparation 3.2 (base libre) dans 50 ml de THF anhydre, on ajoute par portions 1,44 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile. On ajoute ensuite, en goutte à goutte, 1,3 ml d'iodure de méthyle et laisse 4 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur $MgSO_4$ et évapore sous vide les solvants. On obtient 1,8 g du produit attendu.

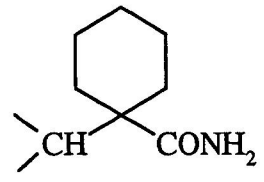
B) Diformate de N,N-diméthyl-2-(pipérazin-1-yl)isobutyramide.

A une solution de 1,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de MeOH, on ajoute 2 g de formiate d'ammonium, 0,5 g de palladium sur charbon à 5 % et laisse 4 heures sous agitation à TA. On filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu dans l'AcOEt, essore le précipité formé, le lave à l'AcOEt et le sèche. On obtient 1,2 g du produit attendu.

PREPARATION 3.5

Chlorhydrate de 1-(pipéridin-4-yl)cyclohexanecarboxamide.

301
299

(VII), HCl : X = 

A) 1-(Pyridin-4-yl)cyclohexanecarbonitrile.

On refroidit à 0°C un mélange de 3 g de chlorhydrate de pyridin-4-ylacétonitrile dans 50 ml de DMF, ajoute par petites portions 2,6 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile et laisse 1 heure 30 minutes sous agitation à TA. On refroidit le mélange réactionnel au bain de glace, ajoute goutte à goutte 2,7 ml de 1,5-dibromopentane et laisse 48 heures sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution saturée de NH_4Cl, extrait à l'éther, lave trois fois la phase organique à l'eau, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 2,5 g du produit attendu, F = 79°C.

B) Chlorhydrate de 1-(pyridin-4-yl)cyclohexanecarboxamide.

On chauffe à 100°C pendant 15 minutes un mélange de 2,5 g du composé obtenu à l'étape précédente et 15 ml d'une solution d'H_2SO_4 concentrée. On refroidit le mélange réactionnel à TA, le verse sur de la glace, alcalinise à pH = 14 par ajout d'une solution de NaOH concentrée, essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche. On dissout le produit obtenu dans l'acétone, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, laisse 30 minutes sous agitation à TA et essore le précipité formé. On obtient 3 g du produit attendu, F = 224°C (déc.).

C) Chlorhydrate de 1-(pipéridin-4-yl)cyclohexanecarboxamide.

On hydrogène pendant 3 jours, à 60°C, sous une pression de 80 bars, un mélange de 2,9 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,5 g de PtO_2 et 50 ml de MeOH. On filtre le catalyseur sur Célite®, et concentre sous vide le filtrat. On reprend le résidu dans l'acétonitrile, laisse 1 heure sous agitation à TA, et essore le précipité formé. On obtient 2,7 g du produit attendu, F = 235°C.

PREPARATION 3.6

Chlorhydrate de N,N-diméthyl-2-(pipéridin-4-yl)isobutyramide.

(VII), HCl : X = -CH-C$(CH_3)_2$-CON$(CH_3)_2$

A) Ester éthylique de l'acide 1-benzylpipéridine-4-carboxylique.

A un mélange de 25 g d'isonipécotate d'éthyle et 25 g de K_2CO_3 dans 125 ml de DMF, on ajoute goutte à goutte 30 g de bromure de benzyle en maintenant la température du mélange réactionnel entre 25 et 30°C, puis laisse 1 heure sous agitation

à TA. On verse le mélange réactionnel sur 1 litre d'eau glacée, extrait deux fois à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On distille l'huile résultante obtenue sous pression réduite. On obtient 29,2 g du produit attendu, Teb = 120-122°C sous 2,7 Pa.

B) 2-(1-Benzylpipéridin-4-yl)propan-2-ol.

A 200 ml d'une solution 1,5 M de méthyllithium, comme complexe avec du bromure de lithium, dans l'éther, on ajoute, sous atmosphère d'argon, en goutte à goutte et en maintenant la température du milieu entre 25 et 30°C, une solution de 24,73 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 ml de benzène, puis chauffe à reflux pendant 48 heures. On refroidit le mélange réactionnel à TA, puis le verse sur 400 ml d'une solution saturée de NH_4Cl dans l'eau préalablement refroidie au bain de glace. On extrait le mélange trois fois à l'éther, sèche les phases organiques jointes sur $MgSO_4$ et concentre sous vide le solvant. On dissout le résidu dans 100 ml d'acétone, refroidit à 10°C, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, essore le précipité formé et le lave par un mélange acétone/éther (50/50 ; v/v). On obtient 24,5 g du produit attendu sous forme de chlorhydrate, F = 204°C. Pour libérer la base, on reprend le chlorhydrate dans une solution concentrée de NaOH, extrait à l'éther, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On obtient 21 g du produit attendu, F = 66°C.

C) Acide 2-(1-benzylpipéridin-4-yl)-2-méthylpropionique.

On refroidit à 3°C un mélange de 5,98 g d'acide sulfurique à 95 % et 4,42 g d'acide sulfurique fumant à 30 % en SO_3, ajoute, goutte à goutte et en maintenant la température en dessous de 10°C, une solution de 2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 1,55 g d'acide formique à 100 %. On laisse 2 heures sous agitation à 3-5°C, puis laisse remonter la température à TA et abandonne une nuit à TA. On verse le mélange réactionnel sur de la glace, amène à pH = 6,5 par ajout d'une solution concentrée de NaOH et par ajout d'une solution concentrée de NH_4OH, extrait trois fois au DCM, sèche les phases organiques jointes sur $MgSO_4$ et concentre sous vide le solvant. On reprend le résidu à l'acétone, essore le précipité et le sèche. On obtient 1,22 g du produit attendu, F = 195°C.

D) Chlorhydrate de N,N-diméthyl-2-(1-benzylpipéridin-4-yl)isobutyramide.

On laisse 1 heure sous agitation à TA un mélange de 1,2 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,8 ml de triéthylamine, 2,8 ml d'une solution 2 M de diméthylamine dans le THF et 2,5 g de BOP dans 20 ml de DCM. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution de NaOH 1N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et concentre sous

302
300

vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM, puis par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (95/5 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans l'acétone, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, essore le précipité formé et le sèche. On obtient 0,8 g du produit attendu, F = 229°C.

E) Chlorhydrate de N,N-diméthyl-2-(pipéridin-4-yl)isobutyramide.

On hydrogène pendant une nuit, sous pression atmosphérique et à TA, un mélange de 0,8 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,2 g de palladium sur charbon à 10 % dans 20 ml de MeOH. On filtre le catalyseur sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On dissout le résidu dans l'acétonitrile, ajoute de l'éther, essore le précipité formé et le sèche. On obtient 0,51 g du produit attendu, F = 258°C.

EXEMPLE 1

Chlorhydrate de 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, monohydrate, isomère (-).

(I), HCl : X = $H_2NCO\text{-}C(CH_3)_2\text{-}\underset{|}{C}H\text{-}$, R_1 = Me

A) 3-(3,4-Dichlorophényl)-3-(2-hydroxyéthyl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl] pipéridine, isomère unique.

A un mélange de 2,0 g d'acide 3,5-diméthylphénylacétique dans 100 ml de DCM, on ajoute à TA 2,3 ml de triéthylamine, puis 3 g du composé obtenu à la Préparation 1 et 5,3 g de BOP, et laisse 1 heure sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par une solution d'HCl 2N, à l'eau, par une solution à 10 % de NaOH dans l'eau, sèche sur Na_2SO_4, filtre et concentre sous vide le filtrat. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM, puis par le mélange DCM/MeOH (98/2 ; v/v). On obtient 3,9 g du produit attendu qui est utilisé tel quel à l'étape suivante.

B) 3-(3,4-Dichlorophényl)-3-(formylméthyl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl] pipéridine, isomère unique.

On refroidit à -70°C, sous atmosphère d'azote, une solution de 0,25 ml de chlorure d'oxalyle dans 3 ml de DCM, ajoute goutte à goutte une solution de 0,35 ml de DMSO dans 3 ml de DCM, puis une solution de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de DCM et laisse 15 minutes sous agitation à -50°C. On ajoute ensuite 0,9 ml de triéthylamine et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution d'HCl 1N, par une solution à 10 % de $NaHCO_3$, sèche la phase organique sur Na_2SO_4, filtre et concentre sous vide le filtrat. On obtient 0,5 g du produit attendu que l'on utilise tel quel à l'étape suivante.

C) Chlorhydrate de 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, monohydrate, isomère (-).

A une solution de 0,24 g du composé obtenu à la Préparation 3.1 (base libre) dans 3 ml de MeOH, on ajoute à TA et sous atmosphère d'azote, 0,08 ml d'acide acétique puis une solution de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de MeOH. Après 5 minutes, on ajoute 0,08 g de cyanoborohydrure de sodium et laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution à 10 % de $NaHCO_3$ dans l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4, filtre et concentre sous vide le filtrat. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM, puis par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 : v/v) à (90/10 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie jusqu'à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide. On obtient 0,5 g du produit attendu après trituration dans l'éther, essorage et séchage sous vide.

α_D^{20} = -27,7° (c = 1 ; MeOH).

RMN ^1H : δ (ppm) : 0,7 à 1,2 : se : 6H ; 1,2 à 2,4 : m : 16H ; 2,5 à 4,8 : m : 12H ; 6,5 à 8,0 : m : 8H ; 10,2 : se : 1H.

EXEMPLE 2

Dichlorhydrate de 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipérazin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, 2,7 H_2O, isomère (-).

(I), 2HCl : X = $H_2NCO\text{-}C(CH_3)_2\text{-}\underset{|}{N}\text{-}$; R_1 = Me

A une solution de 0,5 g du composé obtenu à l'étape B de l'Exemple 1 dans 20 ml de DCM, on ajoute, à TA et sous atmosphère d'azote, 0,23 g du composé obtenu à la Préparation 3.2 (base libre) puis 0,1 ml d'acide acétique et laisse 30 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite 0,55 g de triacétoxyborohydrure de sodium et laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute au mélange réactionnel une solution à 10 % de Na_2CO_3 dans l'eau et laisse 15 minutes sous agitation à TA. On extrait le mélange réactionnel au DCM, lave la phase organique par une solution à 10 % de Na_2CO_3 dans l'eau, sèche sur Na_2SO_4, filtre et concentre sous vide le filtrat. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM, puis par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (95/5 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, essore le précipité formé, le lave à l'éther et le sèche sous vide. On obtient 0,4 g du produit attendu.

α_D^{20} = -37° (c = 1 ; MeOH).

303
361

RMN ^1H : δ (ppm) : 0,6 à 2,3 : m : 18H ; 2,3 à 4,7 : m : 16H ; 6,4 à 8,0 : m : 8H.

EXEMPLE 3

Dichlorhydrate de 3-[2-[4-(1-N,N-diméthylcarbamoyl-1-méthyléthyl)pipérazin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, 1,25 H_2O, isomère (-).

(I), 2HCl : X = $(CH_3)_2NCO-C(CH_3)_2-N-$; R_1 = Me

Dans 20 ml de MeOH, on ajoute à TA, 0,6 g du composé obtenu à l'étape B de l'Exemple 1, 0,3 g du composé obtenu à la Préparation 3.4, 0,1 ml d'acide acétique puis 0,12 g de cyanoborohydrure de sodium et laisse une nuit sous agitation à TA. On ajoute au mélange réactionnel une solution à 10 % de Na_2CO_3 dans l'eau et laisse 15 minutes sous agitation. On extrait le mélange à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution à 10 % de Na_2CO_3 dans l'eau, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant dans du DCM, puis par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (95/5 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie jusqu'à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique, essore le précipité formé, le lave à l'éther et le sèche sous vide. On obtient 0,4 g du produit attendu.

α_D^{20} = -28,4° (c = 1 ; MeOH).

RMN ^1H : δ (ppm) : 0,7 à 2,3 : m : 18H ; 2,35 à 4,7 : m : 22H ; 6,5 à 7,8 : m : 6H ; 10,3 : s : 1H.

EXEMPLE 4

Chlorhydrate de 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-dichlorophényl)acétyl]pipéridine, sesquihydrate, isomère (-).

(I), HCl : X = $H_2NCO-C(CH_3)_2-CH-$; R_1 = Cl

A) 3-(3,4-Dichlorophényl)-3-(2-hydroxyéthyl)-1-[2-(3,5-dichlorophényl)acétyl] pipéridine, isomère unique.

Dans 150 ml de DCM on ajoute, à TA, 4,75 g du composé obtenu à la Préparation 1, 3,55 g du composé obtenu à la Préparation 2.1, 3,6 ml de triéthylamine puis 8,4 g de BOP et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution d'HCl 1N, à l'eau, par une solution de NaOH 1N, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 8 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) 3-(3,4-Dichlorophényl)-3-(formylméthyl)-1-[2-(3,5-dichlorophényl)acétyl] pipéridine, isomère unique.

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de l'Exemple 1 à partir de 0,25 ml de chlorure d'oxalyle dans 6 ml de DCM, 0,38 ml de DMSO dans 3 ml de DCM, 1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 6 ml de DCM puis 1,5 ml de triéthylamine. On obtient 1,0 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) Chlorhydrate de 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-dichlorophényl)acétyl]pipéridine, sesquihydrate, isomère (-).

On prépare ce composé selon la mode opératoire décrit à l'étape C de l'Exemple 1 à partir de 0,25 g du composé obtenu à la Préparation 3.1 (base libre) dans 3 ml de MeOH, 0,08 ml d'acide acétique, 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de MeOH puis 0,08 g de cyanoborohydrure de sodium. On obtient 0,52 g du produit attendu.

α_D^{20} = -0,6° (c = 1 ; MeOH).

EXEMPLE 5

Chlorhydrate de 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]acétyl]pipéridine, monohydrate, isomère (+).

(I), HCl : X = $H_2NCO\text{-}C(CH_3)_2\text{-}\underset{|}{C}H\text{-}$; $R_1 = CF_3$

A) 3-(3,4-Dichlorophényl)-3-(2-hydroxyéthyl)-1-[2-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl] acétyl]pipéridine, isomère unique.

Dans 50 ml de DCM, on ajoute à TA, 1,2 g du composé obtenu à la Préparation 1, 1,2 g d'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)phénylacétique, 1,7 ml de triéthylamine puis 2,16 g de BOP et laisse 15 minutes sous agitation. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution d'HCl 1N, extrait à l'éther, lave la phase organique par une solution d'HCl 1N, à l'eau, par une solution de NaOH 1N, à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 2,1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) 3-(3,4-Dichlorophényl)-3-(formylméthyl)-1-[2-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl] acétyl]pipéridine, isomère unique.

On refroidit à -78°C 20 ml de DCM, ajoute, sous atmosphère d'azote, 1,5 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,45 ml de DMSO puis 0,3 ml de chlorure d'oxalyle et laisse 30 minutes sous agitation à -78°C. On ajoute ensuite 2 ml de

304
302

triéthylamine et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On ajoute au mélange réactionnel une solution d'HCl 1N, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution d'HCl 1N, à l'eau, par une solution à 10 % de Na_2CO_3 dans l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 1,5 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) Chlorhydrate de 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]acétyl]pipéridine, monohydrate, isomère (+).

On porte à reflux pendant 3 heures un mélange de 0,35 g du composé obtenu à la Préparation 3.1 et 0,4 g de K_2CO_3 dans 10 ml d'acétonitrile. On filtre un insoluble et concentre sous vide le filtrat. On dissout le produit de la Préparation 3.1 sous forme de base libre ainsi obtenu dans 3 ml de MeOH, ajoute 0,08 ml d'acide acétique puis une solution de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de MeOH et laisse 5 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite 0,08 g de cyanoborohydrure de sodium et laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution à 10 % de $NaHCO_3$ dans l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (90/10 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 0,54 g du produit obtenu après séchage sous vide.

α_D^{20} = +28,2° (c = 1 ; MeOH).

RMN ^1H : δ (ppm) : 0,6 à 2,2 : m : 16H ; 2,3 à 4,2 : m : 12H ; 6,6 à 8,0 : m : 8H ; 10,3 : s : 1H.

EXEMPLE 6

Chlorhydrate de 3-[2-[4-(1-N,N-diméthylcarbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl] éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, hémihydrate, isomère (-).

(I), HCl : X = $(CH_3)_2NCO\text{-}C(CH_3)_2\text{-}\underset{|}{C}H\text{-}$; R_1 = Me

On porte à reflux pendant 3 heures un mélange de 0,35 g du composé obtenu à la Préparation 3.6 et 0,4 g de K_2CO_3 dans 10 ml d'acétonitrile. On filtre un insoluble et concentre sous vide le filtrat. On dissout le produit de la Préparation 3.6 sous forme de base libre ainsi obtenu dans 3 ml de MeOH, ajoute 0,1 ml d'acide acétique puis une solution de 0,6 g du composé obtenu à l'étape B de l'Exemple 1 dans 5 ml de MeOH et

laisse 5 minutes sous agitation à TA. On ajoute ensuite 0,1 g de cyanoborohydrure de sodium et laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution à 10 % de $NaHCO_3$ dans l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (90/10 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide les solvants. On obtient 0,68 g du produit attendu après trituration dans l'éther, essorage et séchage, F = 202°C.

α_D^{20} = -27,1° (c = 1 ; MeOH).

RMN ^1H : δ (ppm) : 0,6 à 2,5 : m : 23H ; 2,5 à 4,6 : m : 18H ; 6,4 à 7,8 : m : 6H ; 10,1 : s : 1H.

EXEMPLE 7

Chlorhydrate de 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl] éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diéthylphényl)acétyl]pipéridine, hémihydrate, isomère (-).

(I), HCl : X = $H_2NCO-C(CH_3)_2-CH-$; R_1 = Et.

A) 3-(3,4-Dichlorophényl)-3-(2-hydroxyéthyl)-1-[2-(3,5-diéthylphényl)acétyl] pipéridine, isomère unique.

A un mélange de 1,64 g du composé obtenu à la Préparation 1 dans 30 ml de DCM, on ajoute à TA 1,15 g d'acide 3,5-diéthylphénylacétique, puis 3 ml de triéthylamine et 3,2 g de BOP et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre sous vide le mélange réactionnel, reprend le résidu par une solution d'HCl 1N, extrait à l'éther, lave la phase organique par une solution d'HCl 1N, à l'eau, par une solution de NaOH 1N, à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (95/5 ; v/v). On obtient 1,1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

B) 3-(3,4-Dichlorophényl)-3-(formylméthyl)-1-[2-(3,5-diéthylphényl)acétyl] pipéridine, isomère unique.

On refroidit à -78°C, sous atmosphère d'azote, une solution de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de DCM, ajoute 0,23 ml de DMSO puis 0,16 ml de chlorure d'oxalyle et laisse 30 minutes sous agitation à -78°C. On ajoute ensuite 0,95 ml de triéthylamine et laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On ajoute une solution d'HCl 1N au mélange réactionnel, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution d'HCl 1N, à l'eau, par une solution à 10 % de

305
303

Na_2CO_3, sèche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide le solvant. On obtient 0,5 g du produit attendu que l'on utilise tel quel.

C) Chlorhydrate de 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl] éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diéthylphényl)acétyl]pipéridine, hémihydrate, isomère (-).

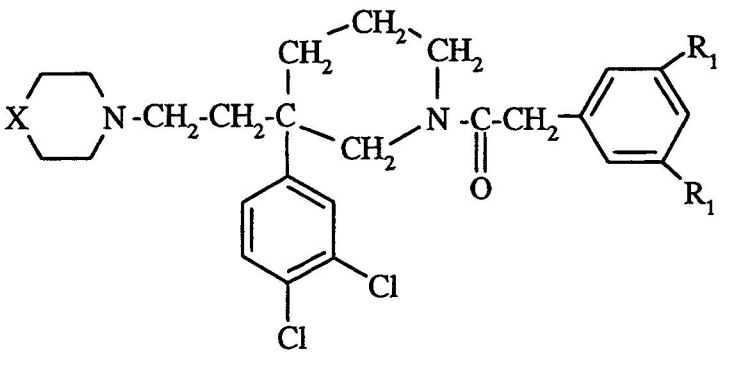
A une solution de 0,23 g du composé obtenu à la Préparation 3.1 (base libre) dans 3 ml de MeOH, on ajoute à TA et sous atmosphère d'azote, 0,08 ml d'acide acétique puis une solution de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de MeOH. Après 5 minutes, on ajoute 0,08 g de cyanoborohydrure de sodium et laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution à 10 % de $NaHCO_3$ dans l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice H en éluant au DCM puis par le gradient du mélange DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (93/7 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans du DCM, acidifie à pH = 1 par ajout d'éther chlorhydrique et concentre sous vide les solvants. On obtient 0,51 g du produit attendu après trituration dans l'éther, essorage et sèchage.

α_D^{20} = -30,5° (c = 1 ; MeOH).

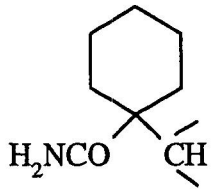
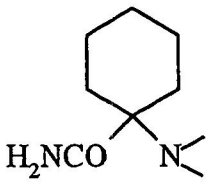
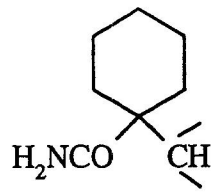
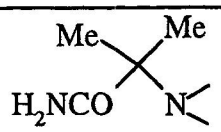
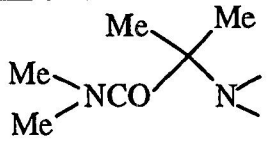
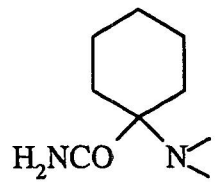
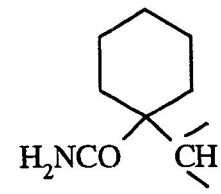
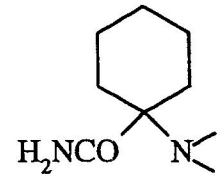
RMN ^1H : δ (ppm) : 0,5 à 2,2 : m : 23H ; 2,2 à 4,65 : m : 16H ; 6,4 à 7,8 : m : 8H ; 9,85 : s : 1H.

En procédant selon lesmodes opératoires décrits dans les Exemples précédents, on prépare les composés selon l'invention rassemblés dans le Tableau I ci-après.

TABLEAU I



(I)

Exemples	X	R_1	Sel, hydrate RMN α_D^{20} (c = 1 ; MeOH)
8 (a)		Me	HCl RMN -23,3°
9 (b)		Me	2HCl, 1,5 H_2O RMN -26,6°
10 (c)		Cl	HCl, 0,5 H_2O RMN -0,4°
11 (d)		Cl	2HCl, 0,55 H_2O RMN +32°
12 (e)		Cl	2HCl, 1,25 H_2O RMN +2,4°
13 (f)		Cl	2HCl, 1,8 H_2O RMN +28,4°
14 (g)		CF_3	HCl, 1,5 H_2O RMN +25,7°
15 (h)		CF_3	2HCl, 1,75 H_2O RMN +25,2°

306
304

(a) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu à l'étape B de l'Exemple 1 et du composé obtenu à la Préparation 3.5 sous forme de base libre.

(b) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 3 à partir du composé obtenu à l'étape B de l'Exemple 1 et du composé obtenu à la Préparation 3.3 sous forme de base libre.

(c) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de l'Exemple 4 à partir du composé obtenu à l'étape B de l'Exemple 4 et du composé obtenu à la Préparation 3.5 sous forme de base libre.

(d) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 3 à partir du composé obtenu à l'étape B de l'Exemple 4 et du composé obtenu à la Préparation 3.2 sous forme de base libre.

(e) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 3 à partir du composé obtenu à l'étape B de l'Exemple 4 et du composé obtenu à la Préparation 3.4.

(f) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 3 à partir du composé obtenu à l'étape B de l'Exemple 4 et du composé obtenu à la Préparation 3.3 sous forme de base libre.

(g) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape C de l'Exemple 5 à partir du composé obtenu à l'étape B de l'Exemple 5 et du composé obtenu à la Préparation 3.5.

(h) On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'Exemple 3 à partir du composé obtenu à l'étape B de l'Exemple 5 et du composé obtenu à la Préparation 3.3 sous forme de base libre.

Exemple 8 : RMN ^{1}H : δ (ppm) : 0,7 à 2,2 : m : 27H ; 2,3 à 4,6 : m : 14H ; 6,4 à 7,7 : m : 8H ; 10,1 : s : 1H.

Exemple 9 : RMN ^{1}H : δ (ppm) : 0,6 à 2,35 : m : 22H ; 2,4 à 4,6 : m : 14H ; 6,4 à 8,2 : m : 8H.

Exemple 10 : RMN ^{1}H : δ (ppm) : 0,7 à 2,25 : m : 21H ; 2,3 à 4,4 : m : 12H ; 6,7 à 7,8 : m : 8H ; 10,1 : s : 1H.

Exemple 11 : RMN ^{1}H : δ (ppm) : 0,6 à 2,2 : m : 12H ; 2,3 à 4,4 : m : 16H ; 6,8 à 8,0 : m : 8H.

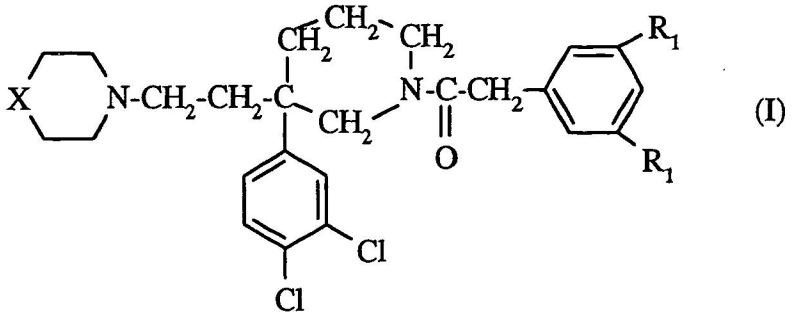
Exemple 12 : RMN ^{1}H : δ (ppm) : 0,8 à 2,3 : m : 12H ; 2,35 à 4,4 : m : 22H ; 7,0 à 7,9 : m : 6H ; 10,6 : s : 1H.

Exemple 13 : RMN ^{1}H : δ (ppm) : 0,9 à 2,3 : m : 16H ; 2,35 à 4,5 : m : 16H ; 7,0 à 7,9 : m : 8H.

307
305

REVENDICATIONS

1. Composé de formule :



(I)

dans laquelle :

- X représente un groupe R_2-N< ; un groupe R_2-CH< ;
- R_1 représente un atome de chlore, un atome de brome, un (C_1-C_3)alkyle ou un trifluorométhyle ;
- R_2 représente un groupe -$CR_3R_4CONR_5R_6$;
- R_3 et R_4 représentent le même radical choisi parmi un méthyle, un éthyle, un n-propyle ou un n-butyle ;
- ou bien R_3 et R_4 ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un (C_3-C_6)cycloalkyle ;
- R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment un hydrogène ; un (C_1-C_3)alkyle;
- ou bien R_5 et R_6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi l'azétidin-1-yle, la pyrrolidin-1-yle, la pipéridin-1-yle, la morpholin-4-yle, la thiomorpholin-4-yle ou la perhydroazépin-1-yle ;

et ses sels avec des acides minéraux ou organiques, ses solvats et/ou ses hydrates.

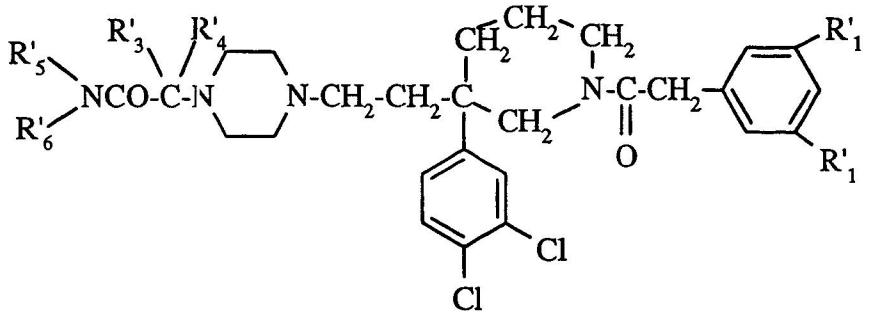
2. Composé selon la revendication 1 dans lequel les substituants R_1 représentent un atome de chlore, un méthyle, un éthyle ou un trifluorométhyle.
3. Composé selon la revendication 1 dans lequel X représente un groupe R_2-N< dans lequel R_2 représente un groupe -$CR_3R_4CONR_5R_6$.
4. Composé selon la revendication 3 dans lequel R_3 et R_4 représentent chacun un méthyle ou bien, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, constituent un cyclohexyle.
5. Composé selon la revendication 3 dans lequel R_5 et R_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle.

6. Composé selon la revendication 1 dans lequel X représente un groupe R_2-CH dans lequel R_2 représente un groupe $-CR_3R_4CONR_5R_6$.

7. Composé selon la revendication 6 dans lequel R_3 et R_4 représentent chacun un méthyle ou bien, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, constituent un cyclohexyle.

8. Composé selon la revendication 6 dans lequel R_5 et R_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle.

9. Composé selon la revendication 1 de formule :



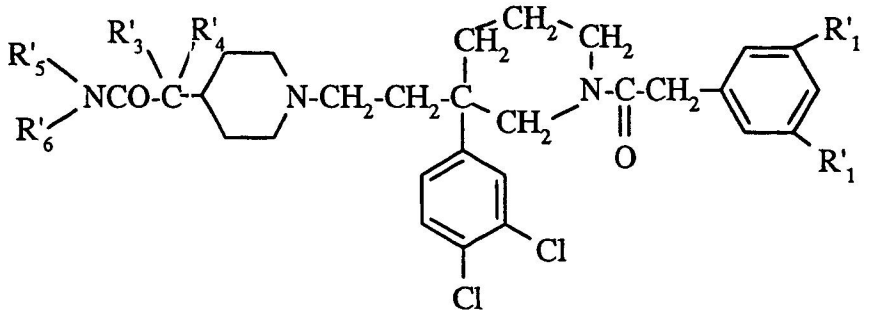
(I')

dans laquelle :

- R'_1 représente un atome de chlore, un méthyle, un éthyle ou un trifluorométhyle ;
- R'_3 et R'_4 représentent chacun un méthyle ou bien, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés constituent un cyclohexyle ;
- R'_5 et R'_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle ;

et ses sels avec des acides minéraux ou organiques, ses solvats et/ou ses hydrates.

10. Composé selon la revendication 1 de formule :



(I")

dans laquelle :

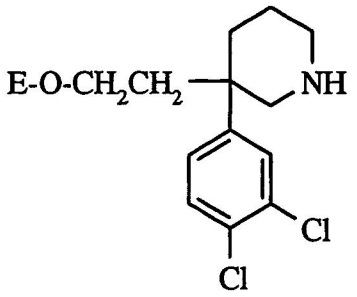
- R'_1 représente un atome de chlore, un méthyle, un éthyle ou un trifluorométhyle ;
- R'_3 et R'_4 représentent chacun un méthyle ou bien, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés, constituent un cyclohexyle ;
- R'_5 et R'_6 représentent chacun l'hydrogène ou un méthyle ;

et ses sels avec des acides minéraux ou organiques, ses solvats et/ou ses hydrates.

306

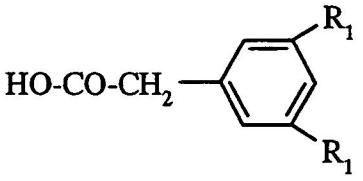
11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 de formule (I), (I'), (I") sous forme optiquement pure.
12. La 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, isomère (-), ses sels, ses solvats et/ou ses hydrates.
13. La 3-[2-[4-(1-N,N-diméthylcarbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diméthylphényl)acétyl]pipéridine, isomère (-), ses sels, ses solvats et/ou ses hydrates
14. La 3-[2-[4-(1-carbamoyl-1-méthyléthyl)pipéridin-1-yl]éthyl]-3-(3,4-dichlorophényl)-1-[2-(3,5-diéthylphényl)acétyl]pipéridine, isomère (-), ses sels, ses solvats et/ou ses hydrates
15. Procédé pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, de leurs sels, leurs solvats et/ou leurs hydrates, caractérisé en ce que :

1a) on traite un composé de formule :



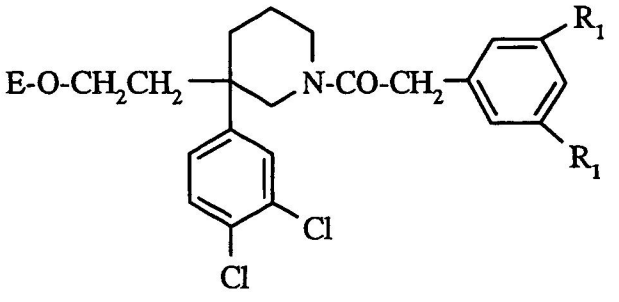
(II)

dans laquelle E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur, avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



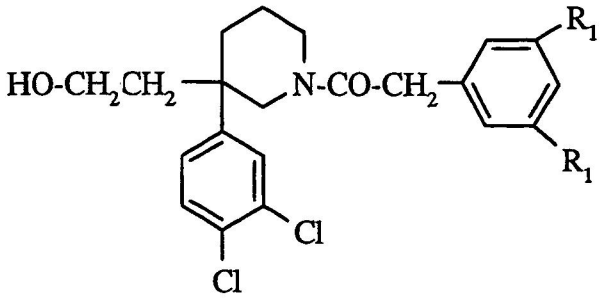
(III)

dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule :



(IV) ;

2a) éventuellement, lorsque E représente un groupe protecteur, on l'élimine par action d'un acide ou d'une base, pour obtenir l'alcool de formule :

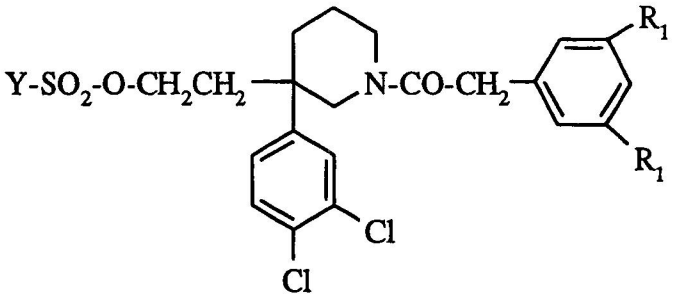


(IV, E = H) ;

3a) on traite l'alcool obtenu à l'étape 1a) ou à l'étape 2a) de formule (IV, E = H) avec un composé de formule :

$$Y\text{-}SO_2\text{-}Cl \qquad (V)$$

dans laquelle Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle, trifluorométhyle, pour obtenir un composé de formule :



(VI) ;

4a) on fait réagir le composé de formule (VI) avec un composé de formule :



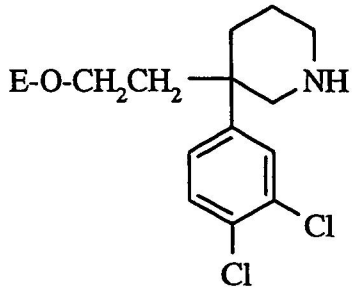
(VII)

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1;

5a) et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

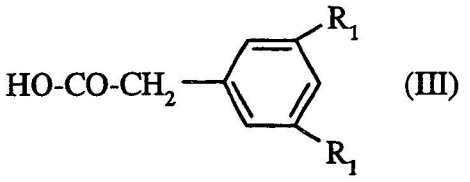
16. Procédé pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, de leurs sels, leurs solvats et/ou leurs hydrates, caractérisé en ce que :

1b) on traite le composé de formule :



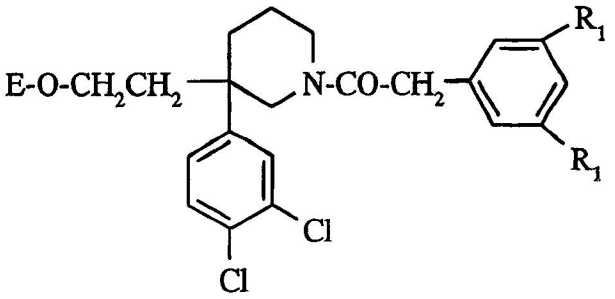
(II)

dans laquelle E représente l'hydrogène ou un groupe O-protecteur, avec un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



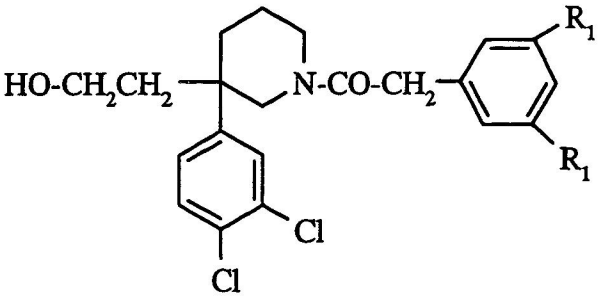
(III)

dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule :



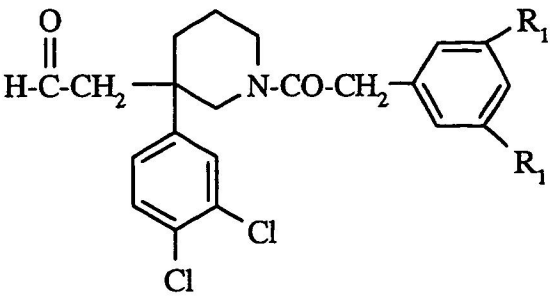
(IV) ;

éventuellement, lorsque E représente un groupe protecteur, on l'élimine par action d'un acide ou d'une base, pour obtenir l'alcool de formule :



(IV, E = H) ;

2b) on oxyde le composé de formule (IV, E = H) ainsi obtenu pour préparer un composé de formule :



(VIII)

3b) on fait réagir le composé de formule (VIII) avec un composé de formule :



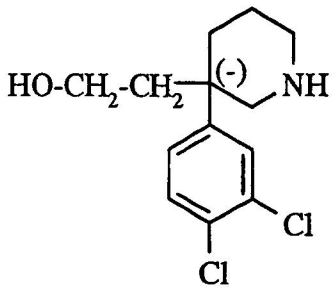
(VII)

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, en présence d'un acide, puis on réduit le sel d'imminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur ;

4b) et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

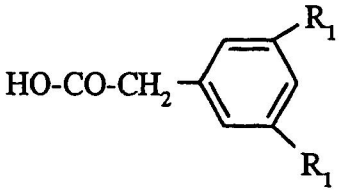
17. Procédé stéréospécifique pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, ayant la configuration (S), de leurs sels, de leurs solvats et/ou hydrates, caractérisé en ce que :

1d) on traite l'isomère (-) d'un composé de formule :



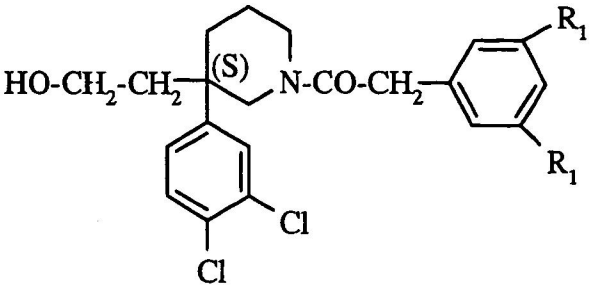
(II*, E=H)

avec un dérivé fonctionnel de l'acide de formule :



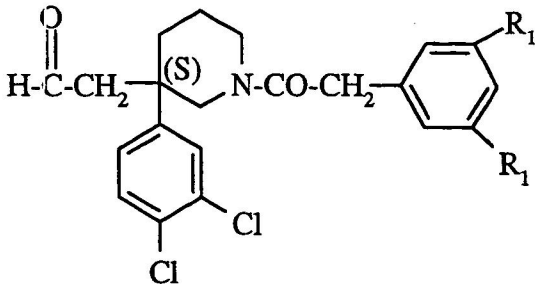
(III)

pour obtenir un composé de formule :



(IV*, E=H) ;

2d) on oxyde le composé de formule (IV*) pour obtenir un composé de formule:



(VIII*) ;

3d) on fait réagir le composé de formule (VIII*) avec un composé de formule :

340
368



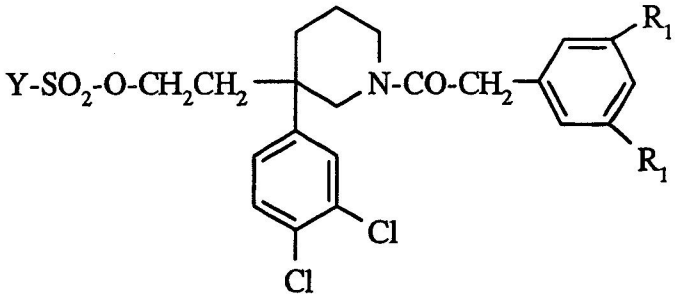
(VII) ;

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1,

en présence d'un acide, puis on réduit le sel d'iminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur ;

4d) et, éventuellement on transforme le composé ainsi obtenu en l'un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

18. Procédé pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, de leurs sels, leurs solvats et/ou hydrates, caractérisé en ce que :
on fait réagir un composé de formule :



(VI) ;

dans laquelle :

- Y représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle ;
- R_1 représente un atome de chlore, un atome de brome, un (C_1-C_3)alkyle ou un trifluorométhyle ;

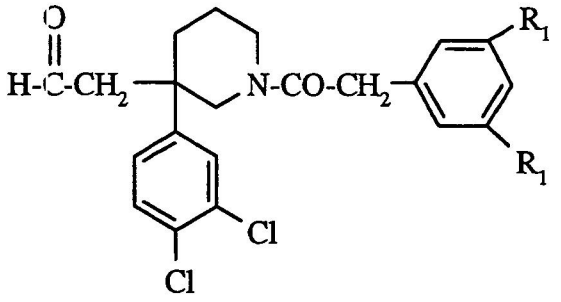
avec un composé de formule :



(VII)

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

19. Procédé pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, de leurs sels, leurs solvats et/ou leurs hydrates, caractérisé en ce que :
on fait réagir le composé de formule :

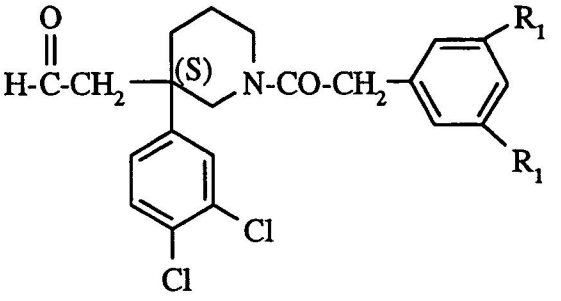

(VIII)

dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, avec un composé de formule :


(VII)

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, en présence d'un acide, puis on réduit le sel d'imminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur, et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

20. Procédé stéréospécifique pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, ayant la configuration (S), de leurs sels, leurs solvats et/ou leurs hydrates, caractérisé en ce que :
on fait réagir le composé de formule :


(VIII*)

dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, avec un composé de formule :


(VII)

dans laquelle X est tel que défini pour un composé de formule (I) dans la revendication 1, en présence d'un acide, puis on réduit le sel d'imminium formé intermédiairement au moyen d'un agent réducteur, et, éventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels avec un acide minéral ou organique.

341
309

21. Composition pharmaceutique comprenant en tant que principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 ou l'un de leurs sels, solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables.
22. Utilisation des composés de formule (I) selon la revendication 1 ou l'un de leurs sels, solvats et/ou hydrates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à traiter toute pathologie où la Substance P et les récepteurs NK_1 humains sont impliqués.
23. Utilisation selon la revendication 22, pour la préparation de médicaments destinés à traiter les pathologies du système respiratoire, gastro-intestinal, urinaire, immunitaire, cardiovasculaire, du système nerveux central ainsi que la douleur, la migraine, les inflammations, les nausées et les vomissements, les maladies de la peau.

312
310

TRADUCCION OFICIAL No.235/99 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACION SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCION OFICIAL EFECTUADA EL DIA 8 DE OCTUBRE DE 1999 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTA, TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL SEGUN RESOLUCION No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1, QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923/ 33

CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

(Modelo K B I S)

MATRICULA EN EL REGISTO DE COMERCIO Y SOCIEDADES
CON FECHA DEL 18 DE MAYO DE 1994

NUMERO DEL REGISTRO DEL COMERCIO
R.C.S.: PARIS B 395 030 844 - (1999B00375)

CERTIFICADO DADO EL
6 DE JULIO DE 1999

INFORMACION RELATIVA A LA PERSONA

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

RAZON SOCIAL (DENOMINACION) - SIGLA
SANOFI-SYNTHELABO

FORMA JURIDICA
SOCIEDAD ANONIMA
CON UN CAPITAL DE 1.461.174.016 EUROS

DIRECCION DE LA SEDE SOCIAL
174, AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS

DURACION DE LA SOCIEDAD
HASTA EL 18 DE MAYO DE 2093
FECHA DE CIERRE DEL ESTADO DE CUENTAS: 31 DE DICIEMBRE

...DEL CIRCULO DE SANTAFE ...ESTAR QUE ESTA COPIA FO... ...CON EL ORIGINAL QUE HE ... 14 DIC 1999 ...JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

313
311

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCIA 0000187923 33
CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

CONSTITUCIÓN:

INSCRIPCIÓN DEL ACTA: 17 DE MAYO DE 1994 NÚMERO 011745 EN EL SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE NANTERRE

PUBLICACION: PERIODICO "LA GAZETTE DU PALAIS" DEL 12 DE MAYO DE 1994.

ADMINISTRACIÓN

PRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA - SEÑOR DEHECQ JEAN-FRANÇOIS
NACIDO EL 1 DE ENERO DE 1940 EN NANTES 44000 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
28, RUE ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

DIRECTOR GENERAL Y ADMINISTRADOR - SEÑOR GUERIN HERVE BERNARD LUCIEN
NACIDO EL 4 DE JULIO DE 1941 EN RABAT - MARRUECOS
NACIONALIDAD FRANCESA
DOMICILIADO EN 17, AVENUE DE MADRID 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRADOR - L'OREAL
14, RUE ROYALE 75008 PARIS
NO. R.C.S. PARIS B632012100
REPRESENTADA POR
SEÑOR CHOUQUARI GERARD GEORGES
NACIDO EL 7 DE JUNIO 1932 EN PARIS 75015 SECTOR 15 FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
58, BOULEVARD DU GENERAL LECLERC 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRADOR - SEÑOR BARBIER DE LA SERRE RENÉ PAUL
NACIDO EL 3 DE JULIO DE 1940 EN LANCIEUX 22770 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
26, RUE BARBET DE JOUY 75007 PARIS

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE SE TUVO DE LA VISTA
DE BOGOTA
CASADA 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

ADMINISTRADOR - SEÑORA MOREAU DE BONREPOS NOMBRE DE CASADA
BAINVILLE BERNADETTE CLEMENCE
NACIDO EL 17 DE ENERO DE 1951 EN WASHINGTON ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
NACIONALIDAD FRANCESA
26, RUE DE FRANQUEVILLE 75116 PARIS

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

344
312

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCIA 0000187923 33
CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

ADMINISTRADOR - SEÑOR CASTRES SAINT MARTIN PIERRE HENRI JOSEPH GUY
NACIDO EL 12 DE ABRIL DE 1936 EN BOULOGNE BILLANCOURT 92100 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
11, RUE DE PORTO RICHE 92190 MEUDON

ADMINISTRADOR - ELF AQUITAINE - SA
TOUR ELF - 2, PLACE DE LA COUPOLE LA DEFENSE 6 - 92400 COURBEVOIE
NO. R.C.S. NANTERRE B552120784
REPRESENTADA POR
SEÑOR LEON JEAN PAUL EMMANUEL
NACIDO EL 27 DE JULIO DE 1937 EN PARIS 75016 SECTOR 16 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
10, BIS AVENUE DES GOBELINS 75005 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR DE GENNES PIERRE GILLES ROBERT YVES
NACIDO EL 24 DE OCTUBRE DE 1932 EN PARIS 75016 - SECTOR 16 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
10, RUE VAUQUELIN 75005 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR JAFFRE PHILIPPE SERGE YVES
NACIDO EL 2 DE MARZO DE 1945 EN CHARENTON LE PONT 94220 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
9, RUE DE VALOIS 75001 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR JOLY PIERRE ALBERT
NACIDO EL 2 DE ENERO DE 1930 EN PARIS 75009 - SECTOR 9 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
27, RUE CHAUVEAU 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRADOR - SEÑOR OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
NACIDO EL 17 DE MARZO DE 1946 EN WALLASEY REINO UNIDO
NACIONALIDAD REINO UNIDO
14, RUE ROYALE 75008 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR WEYMULLER STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
NACIDO EL 5 DE SEPTIEMBRE DE 1948 EN MULHOUSE 68100 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
12, RUE PAUL VALERY 75116 PARIS

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

DE SANTAFE
ESTA COPIA FO
CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

345
313

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCIA 0000187923 33
CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

REVISOR FISCAL TITULAR - ERNST ET YOUNG AUDIT SA
TOUR MANHATTAN CEDEX 21 92095 PARIS LA DEFENSE CEDEX

REVISOR FISCAL TITULAR - BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11, RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
No. RCS PARIS B672006483

REVISOR FISCAL SUPLENTE - SEÑOR PERRIN BRUNO
NACIDO EL 3 DE DICIEMBRE DE 1955, EN NUEVA YORK - ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
NACIONALIDAD FRANCESA
100, RUE RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

REVISOR FISCAL SUPLENTE - SEÑOR DENIZEAU JACQUES
NACIDO EL 23 DE OCTUBRE DE 1949 EN ANGERS - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
11, RUE MARGUERITTE 75017 PARIS

INFORMACIÓN RELATIVA A LA ACTIVIDAD COMERCIAL:

ORIGEN DE LA SOCIEDAD:

DICHA SOCIEDAD YA CONSTITUIDA TRASLADA SU SEDE DEL 2, PLACE DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE A PARTIR DEL 18 DE DICIEMBRE DE 1998

ANTIGUO NO. DE R.C.S. 94B02598

ORIGEN DEL FONDO

CREACION DE UN FONDO DE COMERCIO

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

ACTIVIDAD:

ACTIVIDAD DE TOMAS DE INTERESES Y PARTICIPACIONES EN CUALQUIER EMPRESA O COMPAÑÍA ESPECIALMENTE EN EL SECTOR DE LA SALUD Y DE LA QUÍMICA ELABORADA, DE LA TERAPEÚTICA HUMANA Y ANIMAL, DE LA NUTRICIÓN Y BIOINDUSTRIAS.

DE SANTAFE
ESTA COPIA FO
ORIGINAL QUE HE
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

346
314

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCIA 0000187923 33
CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

DIRECCION DEL ESTABLECIMIENTO PRINCIPAL

174, AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS

FECHA DE INICIO DE EXPLOTACIÓN

11 DE MAYO DE 1994

MODO DE EXPLOTACIÓN

EXPLOTACIÓN DIRECTA

OBSERVACIONES

FECHA: 11 DE ENERO DE 1999

NUMERO DE LA OBSERVACIÓN: 81033

LA SOCIEDAD NO CONSERVA NINGUNA ACTIVIDAD EN SU ANTIGUA SEDE.

FECHA: 16 DE JUNIO DE 1999

NUMERO DE LA OBSERVACIÓN: 16154

SOCIEDAD QUE PARTICIPÓ EN LA OPERACIÓN DE FUSIÓN: DENOMINACIÓN: SANOFI; FORMA JURÍDICA: SOCIEDAD ANÓNIMA; SEDE SOCIAL: 174 AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS; R.C.S. 732 059 332 R.C.S. PARIS

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

FECHA: 29 DE JUNIO DE 1999

NUMERO DE LA OBSERVACIÓN: 18854

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

347
315

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCIA 0000187923 33
CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

SOCIEDAD QUE PARTICIPÓ EN LA OPERACIÓN DE FUSIÓN: DENOMINACIÓN: SYNTHELABO; FORMA JURÍDICA: SOCIEDAD ANÓNIMA; SEDE SOCIAL: 22 AVENUE GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON; R.C.S. NANTERRE B 572 140 945.

CERTIFICADO DADO EN PARIS EL 7 DE JULIO DE 1999 EN 4 PÁGINAS.

FIRMA ILEGIBLE DEL SECRETARIO DEL TRIBUNAL.

DERECHOS DE SECRETARIADO (DECRETO 86.1098 DEL 10 DE OCTUBRE DE 1986):

SIN IMPUESTOS : 13.20 F.

IVA: 20.60% 2.72.F. O SEA IMPUESTOS INCLUIDOS : 15.92 F.

==========

CUALQUIER REPRODUCCION DEL PRESENTE CERTIFICADO, AÚN CERTIFICADA NO TIENE VALIDEZ ALGUNA.

==========

CERTIFICADO DADO EN PAPEL SELLADO DEL SECRETARIADO DE TRIBUNAL DE COMERCIO - REPUBLICA FRANCESA.

========== FIN DEL CERTIFICADO ==========

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA A LA QUE ME REMITO A
SANTAFE DE BOGOTA 21 FEB. 2000
JUAN MANUEL GOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL GOTERO MEDINA

3/8
316

SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1, QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

ANEXO 1

LISTA DE LOS ESTABLECIMIENTOS DENTRO DE LA INCUMBENCIA DEL SECRETARIADO

MATRICULA EN EL REGISTO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

CON FECHA DEL **18 DE MAYO DE 1994**

NUMERO DEL REGISTRO DEL COMERCIO

R.C.S.: PARIS (1999B00375)

32/34 RUE MARBOEUF 75008 PARIS

ACTIVIDAD: EJERCICIO DE CUALQUIER ACTIVIDAD DE ASESORÍA Y GESTIÓN EN EL SECTOR DE LA SALUD Y PRODUCTOS COSMÉTICOS.

INICIO DE EXPLOTACION: 18 DE MAYO DE 1999

ORIGEN DEL FONDO DE COMERCIO: ADQUIRIDO MEDIANTE FUSIÓN

ANTIGUO PROPIETARIO: SANOFI

NO. R.C.S. B732059332

MODO DE EXPLOTACION: EXPLOTACIÓN DIRECTA

ANEXO DADO EN PARIS EL 7 DE JULIO DE 1999 EN 1 PAGINA

FIRMA ILEGIBLE DEL SECRETARIO DEL TRIBUNAL

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA, 22 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

========== FIN DEL ANEXO DADO EN 1 PAGINA ==========

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

~~349~~
317

SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1, QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

ANEXO 2

LISTA DE LOS ESTABLECIMIENTOS FUERA DE LA INCUMBENCIA DEL SECRETARIADO

MATRICULA EN EL REGISTO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

CON FECHA DEL **18 DE MAYO DE 1994**

NUMERO DE REGISTRO DEL COMERCIO

R.C.S.: PARIS (1999B00375)

9201 NANTERRE

NÚMERO DE GESTIÓN 99B03037

ANEXO DADO EN PARIS EL 7 DE JULIO DE 1999 EN UNA PAGINA.

FIRMA DEL SECRETARIO DEL TRIBUNAL

========== FIN DEL ANEXO DADO EN 1 PÁGINA ==========

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
DOY CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 4 2 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA DOY CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

320
318

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 12 de Agosto de 1999, bajo el No.044269 - República Francesa 010.

EN ESPAÑOL. Legalización de la firma de Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY por el Consulado General de Colombia en Paris, el 20 de Septiembre de 1999 bajo el No.3864. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (U.S.$22.00). Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Sello y firma del Cónsul General de Colombia, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 198047 del 7 de Octubre de 1999. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No.235/99.

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 8 de Octubre de 1999

235/99

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

400844

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 12 A 11:53

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

14 DIC 1999

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

D: 281 324 319

GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923/ 33

EXTRAIT KBIS
****

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)
EXTRAIT AU : 06 JUILLET 1999

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

RAISON SOCIALE (DENOMINATION) - SIGLE
SANOFI-SYNTHELABO

FORME JURIDIQUE : SOCIETE ANONYME
AU CAPITAL DE 1.461.174.016 EUR

ADRESSE DU SIEGE :
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DUREE DE LA SOCIETE : JUSQU'AU 18 MAI 2093
DATE D'ARRETE DES COMPTES LE 31 DECEMBRE

CONSTITUTION :
DEPOT DE L'ACTE : LE 17 MAI 1994 NUMERO 011745 AU GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE NANTERRE
PUBLICATION : JOURNAL LA GAZETTE DU PALAIS DU 12 MAI 1994

TRANSFERT DE NANTERRE

DEPOT D'ACTE AU GREFFE DE PARIS LE 11 JANVIER 1999 NUMERO 000450
PUBLICATION AU GREFFE DU NOUVEAU SIEGE : JOURNAL LE PUBLICATEUR LEGAL DU 24 DECEMBRE 1998

ADMINISTRATION

PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION MONSIEUR DEHECQ JEAN-FRANCOIS
NE(E) LE 01 JANVIER 1940 COMMUNE DE NAISSANCE NANTES 44000 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
28 R ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

DIRECTEUR GENERAL ET ADMINISTRATEUR MONSIEUR GUERIN HERVE BERNARD LUCIEN
NE(E) LE 04 JUILLET 1941 COMMUNE DE NAISSANCE RABAT PAYS MAROC
NATIONALITE FRANCAISE
17 AV DE MADRID 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR L'OREAL
14 R ROYALE 75008 PARIS
NO RCS PARIS B632012100
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR CHOURAQUI GERARD GEORGES NE(E) LE 07 06 1932 A PARIS

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE MOSTRANDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

PAGE 01

EDITION : 07.07.1999/13.29.34 - LU75P521

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO
14 DIC 1999

322
320

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCE 0000187923 33
EXTRAIT KBIS

75015 ARRONDISSEMENT 15 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
DEMEURANT 58 BOULEVARD DU GENERAL LECLERC 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR BARBIER DE LA SERRE RENE PAUL
NE(E) LE 03 JUILLET 1940 COMMUNE DE NAISSANCE LANCIEUX 22770 PAYS
FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
26 R BARBET DE JOUY 75007 PARIS

ADMINISTRATEUR MADAME MOREAU DE BONREPOS EPOUSE BAINVILLE BERNADETTE
CLEMENCE
NE(E) LE 17 JANVIER 1951 COMMUNE DE NAISSANCE WASHINGTON PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE NATIONALITE FRANCAISE
26 R DE FRANQUEVILLE 75116 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR CASTRES SAINT MARTIN PIERRE HENRI JOSEPH GUY
NE(E) LE 12 AVRIL 1936 COMMUNE DE NAISSANCE BOULOGNE BILLANCOURT
92100 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
11 R DE PORTO RICHE 92190 MEUDON

ADMINISTRATEUR ELF AQUITAINE - SA
TOUR ELF - 2 PCE DE LA COUPOLE LA DEFENSE 6 92400 COURBEVOIE
NO RCS NANTERRE B552120784
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR LEON JEAN PAUL EMMANUEL NE(E) LE 27 07 1937 A PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE DEMEURANT 10
BIS AVENUE DES GOBELINS 75005 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR DE GENNES PIERRE GILLES ROBERT YVES
NE(E) LE 24 OCTOBRE 1932 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
10 R VAUQUELIN 75005 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR JAFFRE PHILIPPE SERGE YVES
NE(E) LE 02 MARS 1945 COMMUNE DE NAISSANCE CHARENTON LE PONT 94220
PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
9 R DE VALOIS 75001 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR JOLY PIERRE ALBERT
NE(E) LE 02 JANVIER 1930 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75009
ARRONDISSEMENT 09 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
27 R CHAUVEAU 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
NE(E) LE 17 MARS 1946 COMMUNE DE NAISSANCE WALLASEY PAYS
ROYAUME-UNI NATIONALITE ROYAUME UNI
14 R ROYALE 75008 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR WEYMULLER STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
NE(E) LE 05 SEPTEMBRE 1948 COMMUNE DE NAISSANCE MULHOUSE 68100
PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
12 R PAUL VALERY 75116 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE ERNST ET YOUNG AUDIT SA
TOUR MANHATTAN CEDEX 21 92095 PARIS LA DEFENSE CEDEX

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 21 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

EDITION : 07.07.1999/13.29.34 - LU75P521

323
321

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCE 0000187923 33
EXTRAIT KBIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11 RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
NO RCS PARIS B672006483

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR PERRIN BRUNO
NE(E) LE 03 DECEMBRE 1955 COMMUNE DE NAISSANCE NEW YORK PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE NATIONALITE FRANCAISE
100 R RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR DENIZEAU JACQUES
NE(E) LE 23 OCTOBRE 1949 COMMUNE DE NAISSANCE ANGERS PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
11 R MARGUERITTE 75017 PARIS

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE :

ORIGINE DE LA SOCIETE : CETTE SOCIETE ,DEJA CONSTITUEE, TRANSFERE SON SIEGE DE 2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE
A COMPTER DU 18 DECEMBRE 1998 ANCIEN N° RCS 94B02598

ORIGINE DU FONDS : CREATION D'UN FONDS DE COMMERCE

ACTIVITE : ACTIVITE DE PRISES D'INTERETS ET DE PARTICIPATIONS DANS TOUTES ENTREPRISES OU SOCIETES NOTAMMENT DES SECTEURS DE LA SANTE ET DE LA CHIMIE FINE, DE LA THERAPEUTIQUE HUMAINE ET ANIMALE, DE LA NUTRITION ET DES BIOS INDUSTRIES -

ADRESSE DU PRINCIPAL ETABLISSEMENT : 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DEBUT D'EXPLOITATION LE 11 MAI 1994

MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

OBSERVATIONS

DATE : 11 JANVIER 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 81033

LA SOCIETE NE CONSERVE AUCUNE ACTIVITE A SON ANCIEN SIEGE

DATE : 16 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 16154

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION SANOFI FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 174 AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS RCS 732 059 332 RCS PARIS

DATE : 29 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 18854

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 22 AVENUE GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON RCS NANTERRE : B 572 140 945

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA, 22 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NOTARIA SEXTA DE SANTAFE DE BOGOTA
DOY FE Y CONSTA QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC. 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

EDITION : 07.07 1999/13.29.34 - LU75P521

324
322

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCE 0000187923 33
EXTRAIT KBIS

010

EXTRAIT DELIVRE A PARIS LE 07 JUILLET 1999 SUR 04 PAGES.

LE GREFFIER ,

DROITS DE GREFFE (DECRET 86.1098 DU 10 OCTOBRE 1986) : H.T 13,20 F

T.V.A. 20,60% : 2,72 F -SOIT TTC 15,92 F

TOUTE REPRODUCTION MEME CERTIFIEE CONFORME, DU PRESENT EXTRAIT, EST SANS VALEUR.

========== FIN DE L'EXTRAIT (SAUF ANNEXE) ==========

PAGE 04

235/99

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

Le Ministre des Affaires Etrangères certifie que le présent acte public est établi dans les formes prévues par la loi française.
Pour le Ministre et par délégation.

Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA
22 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CONSULADO DE COLOMBIA
20 SEP. 1999 No. 3864

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA
que el señor SAINT ELIE TOLASSY
quien autoriza el presente documento, ejercía legalmente en la fecha allí expresada, las funciones de Delegado del Ministerio Relaciones Exteriores y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna sobre el contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
VALOR US $ 22

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS

ALEJANDRO BORDA ROJAS
Cónsul General de Colombia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO NO SE ACEPTA
1999 OCT -1 20:12

14 OCT 1999

EDITION . 07.07.1999/13.29.34 - LU7SP521

326
324

GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

A N N E X E - 2

LISTE DES ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS (1999B00375)

9201 NANTERRE
NUMERO DE GESTION 99B03037

ANNEXE DELIVREE A PARIS LE 07 JUILLET 1999 SUR 01 PAGE.

LE GREFFIER ,

========== FIN DE L'ANNEXE ==========

ANNEXE PAGE 01

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 12 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

EDITION : 07.07.1999/13.29.34 - LU75P521

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

D. 281 327 325

GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923/ 33

EXTRAIT KBIS
****

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)
EXTRAIT AU : 06 JUILLET 1999

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

RAISON SOCIALE (DENOMINATION) - SIGLE
SANOFI-SYNTHELABO

FORME JURIDIQUE : SOCIETE ANONYME
AU CAPITAL DE 1.461.174.016 EUR

ADRESSE DU SIEGE :
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DUREE DE LA SOCIETE : JUSQU'AU 18 MAI 2093
DATE D'ARRETE DES COMPTES LE 31 DECEMBRE

CONSTITUTION :
DEPOT DE L'ACTE : LE 17 MAI 1994 NUMERO 011745 AU GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE NANTERRE
PUBLICATION : JOURNAL LA GAZETTE DU PALAIS DU 12 MAI 1994

TRANSFERT DE NANTERRE

DEPOT D'ACTE AU GREFFE DE PARIS LE 11 JANVIER 1999 NUMERO 000450
PUBLICATION AU GREFFE DU NOUVEAU SIEGE : JOURNAL LE PUBLICATEUR LEGAL DU 24 DECEMBRE 1998

ADMINISTRATION

PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION MONSIEUR DEHECQ JEAN-FRANCOIS
NE(E) LE 01 JANVIER 1940 COMMUNE DE NAISSANCE NANTES 44000 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
28 R ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

DIRECTEUR GENERAL ET ADMINISTRATEUR MONSIEUR GUERIN HERVE BERNARD LUCIEN
NE(E) LE 04 JUILLET 1941 COMMUNE DE NAISSANCE RABAT PAYS MAROC
NATIONALITE FRANCAISE
17 AV DE MADRID 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR L'OREAL
14 R ROYALE 75008 PARIS
NO RCS PARIS B632012100
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR CHOURAQUI GERARD GEORGES NE(E) LE 07 06 1932 A PARIS

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 24 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOLERO MEDINA
NOTARIO

PAGE 01

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOLERO MEDINA
NOTARIO

EDITION : 07.07.1999/13.29.34 - LU75P521

328
326

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCE 0000187923 33
EXTRAIT KBIS

75015 ARRONDISSEMENT 15 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
DEMEURANT 58 BOULEVARD DU GENERAL LECLERC 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR BARBIER DE LA SERRE RENE PAUL
NE(E) LE 03 JUILLET 1940 COMMUNE DE NAISSANCE LANCIEUX 22770 PAYS
FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
26 R BARBET DE JOUY 75007 PARIS

ADMINISTRATEUR MADAME MOREAU DE BONREPOS EPOUSE BAINVILLE BERNADETTE
CLEMENCE
NE(E) LE 17 JANVIER 1951 COMMUNE DE NAISSANCE WASHINGTON PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE NATIONALITE FRANCAISE
26 R DE FRANQUEVILLE 75116 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR CASTRES SAINT MARTIN PIERRE HENRI JOSEPH GUY
NE(E) LE 12 AVRIL 1936 COMMUNE DE NAISSANCE BOULOGNE BILLANCOURT
92100 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
11 R DE PORTO RICHE 92190 MEUDON

ADMINISTRATEUR ELF AQUITAINE - SA
TOUR ELF - 2 PCE DE LA COUPOLE LA DEFENSE 6 92400 COURBEVOIE
NO RCS NANTERRE B552120784
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR LEON JEAN PAUL EMMANUEL NE(E) LE 27 07 1937 A PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE DEMEURANT 10
BIS AVENUE DES GOBELINS 75005 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR DE GENNES PIERRE GILLES ROBERT YVES
NE(E) LE 24 OCTOBRE 1932 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
10 R VAUQUELIN 75005 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR JAFFRE PHILIPPE SERGE YVES
NE(E) LE 02 MARS 1945 COMMUNE DE NAISSANCE CHARENTON LE PONT 94220
PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
9 R DE VALOIS 75001 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR JOLY PIERRE ALBERT
NE(E) LE 02 JANVIER 1930 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75009
ARRONDISSEMENT 09 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
27 R CHAUVEAU 92200 NEUILLY SUR SEINE

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

ADMINISTRATEUR MONSIEUR OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
NE(E) LE 17 MARS 1946 COMMUNE DE NAISSANCE WALLASEY PAYS
ROYAUME-UNI NATIONALITE ROYAUME UNI
14 R ROYALE 75008 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR WEYMULLER STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
NE(E) LE 05 SEPTEMBRE 1948 COMMUNE DE NAISSANCE MULHOUSE 68100
PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
12 R PAUL VALERY 75116 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE ERNST ET YOUNG AUDIT SA
TOUR MANHATTAN CEDEX 21 92095 PARIS LA DEFENSE CEDEX

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VIS
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

EDITION : 07.07.1999/13.29.34 - LU75P521

329
327

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCE 0000187923 33
EXTRAIT KBIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11 RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
NO RCS PARIS B672006483

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR PERRIN BRUNO
NE(E) LE 03 DECEMBRE 1955 COMMUNE DE NAISSANCE NEW YORK PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE NATIONALITE FRANCAISE
100 R RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR DENIZEAU JACQUES
NE(E) LE 23 OCTOBRE 1949 COMMUNE DE NAISSANCE ANGERS PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
11 R MARGUERITTE 75017 PARIS

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE :

ORIGINE DE LA SOCIETE : CETTE SOCIETE ,DEJA CONSTITUEE, TRANSFERE SON SIEGE DE 2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE A COMPTER DU 18 DECEMBRE 1998 ANCIEN N° RCS 94B02598

ORIGINE DU FONDS : CREATION D'UN FONDS DE COMMERCE

ACTIVITE : ACTIVITE DE PRISES D'INTERETS ET DE PARTICIPATIONS DANS TOUTES ENTREPRISES OU SOCIETES NOTAMMENT DES SECTEURS DE LA SANTE ET DE LA CHIMIE FINE, DE LA THERAPEUTIQUE HUMAINE ET ANIMALE, DE LA NUTRITION ET DES BIOS INDUSTRIES -

ADRESSE DU PRINCIPAL ETABLISSEMENT : 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DEBUT D'EXPLOITATION LE 11 MAI 1994

MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

OBSERVATIONS

DATE : 11 JANVIER 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 81033

LA SOCIETE NE CONSERVE AUCUNE ACTIVITE A SON ANCIEN SIEGE

DATE : 16 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 16154

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION SANOFI FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 174 AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS RCS 732 059 332 RCS PARIS

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE REPOSA EN MI NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA 24 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO GEDINA
NOTARIO

DATE : 29 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 18854

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 22 AVENUE GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON RCS NANTERRE : B 572 140 945

14 FEB 1999
JUAN MANUEL BOTERO GEDINA

EDITION 07.07 1999/13.29.34 - LU75P521

330
328

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCE 0000187923 33
EXTRAIT KBIS

EXTRAIT DELIVRE A PARIS LE 07 JUILLET 1999 SUR 04 PAGES.

LE GREFFIER ,

DROITS DE ~~GREFFE (DECRET 86.1098~~ DU 10 OCTOBRE 1986) : H.T 13,20 F

T.V.A. 20,60% : 2,72 F -SOIT TTC 15,92 F
TOUTE REPRODUCTION MEME CERTIFIEE CONFORME, DU PRESENT EXTRAIT, EST SANS VALEUR.
========== FIN DE L'EXTRAIT (SAUF ANNEXE) ==========
PAGE 04

Traducción Oficial No. 235/99
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

Le Ministre des Affaires Etrangères certifie que le présent acte public est établi dans les formes prévues par la loi française.
Pour le Ministre et par délégation.

Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY

CONSULADO DE COLOMBIA
20 SEP. 1999 No. 3864

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA

que el senor SAINT ELIE TOLASSY quien autoriza el presente documento, ejercía legalmente en la fecha allí expresada, las funciones de Delegado del Ministerio Relaciones Exteriores y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna sobre el contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
VALOR US $ 22

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS

ALEJANDRO BORDA ROJAS
Cónsul General de Colombia

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE SE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
RECONOCIMIENTO DE LEGALIZACIONES
NO SE RECONOCE CONTENIDO DEL TEXTO
1999 OCT -7 AM 12:02

14 OCT 1999

EDITION : 07.07.1999/13.29.34 - LU75P521

~~331~~
329

GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

A N N E X E - 1

LISTE DES ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS (1999B00375)

32/34 R MARBEUF 75008 PARIS
ACTIVITE : EXERCICE DE TOUTE ACTIVITES DE CONSEIL ET DE GESTION DANS LE SECTEUR DE LA SANTE ET DES COSMETIQUES
DEBUT D'EXPLOITATION : 18 MAI 1999
ORIGINE DU FONDS DE COMMERCE : ACQUIS PAR FUSION
ANCIEN PROPRIETAIRE : SANOFI
NO RCS B732059332
MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

ANNEXE DELIVREE A PARIS LE 07 JUILLET 1999 SUR 01 PAGE.

LE GREFFIER ,

========== FIN DE L'ANNEXE ==========

ANNEXE PAGE 01

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB. 2000
JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

14 DIC 1999

EDITION : 07.07.1999/13.29.34 - LU75P521

332
330

GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

A N N E X E - 2

LISTE DES ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS (1999B00375)

9201 NANTERRE
NUMERO DE GESTION 99B03037

ANNEXE DELIVREE A PARIS LE 07 JUILLET 1999 SUR 01 PAGE.

LE GREFFIER ,

========== FIN DE L'ANNEXE ==========

ANNEXE PAGE 01

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

EDITION : 07.07.1999/13.29.34 - LU75P521