

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 17.12.99.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 22.06.01 Bulletin 01/25.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : SANOFI-SYNTHELABO Société anonyme — FR.

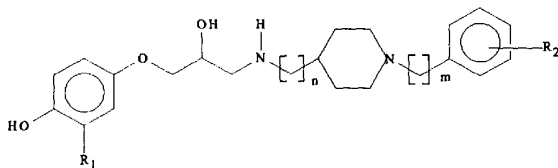
72 Inventeur(s) : CECCHI ROBERTO.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) :

54 PHENOXYPROPANOLAMINES, PROCÉDE POUR LES PRÉPARER ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.

57 L'invention concerne des composés de formule (I)



dans laquelle

R₁ représente l'hydrogène, un groupe -S(O)_z (C₁-C₄) Alk, un groupe -CO (C₁-C₄) Alk ou un groupe, -NHSO₂ (C₁-C₄) Alk, un groupe -NHCO (C₁-C₄) Alk ou -SO₂NH (C₁-C₄) Alk;

R₂ représente l'hydrogène, un groupe (C₁-C₆) Alk, un groupe (C₁-C₄) alcoxy, un halogène, -COOH, -COO (C₁-C₄) Alk, -CN, -CONR₃R₄, -NO₂, -NHSO₂ (C₁-C₄) Alk ou -SO₂NR₃R₄;

m et n sont indépendamment 0, 1 ou 2;

R₃ et R₄ représentent indépendamment l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄) Alk, phényle ou phényl (C₁-C₄) alkyle;

z est 1 ou 2

et leurs sels ou solvates, les compositions pharmaceutiques les contenant, un procédé pour leur préparation, et des intermédiaires de synthèse.



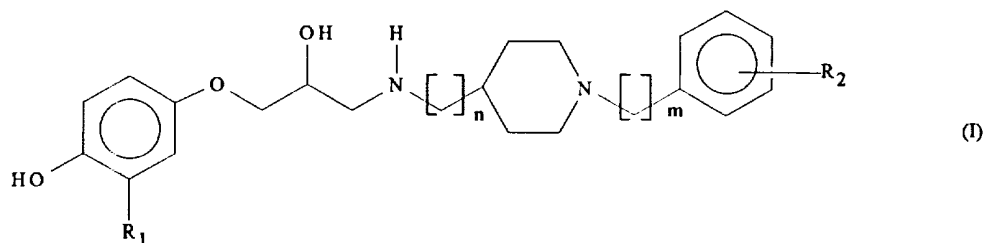
La présente invention concerne de nouvelles phénoxypropanolamines, les compositions pharmaceutiques les contenant, un procédé pour leur préparation et des intermédiaires dans ce procédé.

BE 902897 décrit des aryloxypropanolamines portant un groupe 4-pipéridinyl-1-substitué sur l'amine, ces composés ayant une activité β_1 -bloquante et α -bloquante.

J. Org. Chem., 1988, 63:889-894, décrit d'autres aryloxypropanolamines portant un groupe 4-pipéridinyl-1-substitué sur l'amine.

Il a été maintenant trouvé que certaines phénoxypropanolamines portant un radical pipéridin-4-yl sur l'amine possèdent une activité agoniste vis-à-vis des récepteurs β_3 -adrénergiques.

Ainsi, la présente invention concerne, selon un de ses aspects, des phénoxypropanolamines de formule (I)



où

R_1 représente l'hydrogène, un halogène, un groupe $-S(O)_z-(C_1-C_4)Alk$, un groupe $-CO(C_1-C_4)Alk$, un groupe $-NHSO_2-(C_1-C_4)Alk$, un groupe $NHCO(C_1-C_4)Alk$ ou $-SO_2NH(C_1-C_4)Alk$;

R_2 représente l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_6)Alk$, un groupe $(C_1-C_4)alcoxy$, un halogène, $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, $-CONR_3R_4$, $-NO_2$, $-NHSO_2(C_1-C_4)Alk$ ou $-SO_2NR_3R_4$;

m et n sont indépendamment 0, 1 ou 2 ;

R_3 et R_4 représentent indépendamment l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$, phényle ou phényl $(C_1-C_4)alkyle$

z est 1 ou 2

et leurs sels ou solvates.

Dans la présente description les termes " $(C_1-C_4)Alk$ " et " $(C_1-C_6)Alk$ " désignent respectivement un radical monovalent d'un hydrocarbure en C_1-C_4 ou en C_1-C_6 saturé à chaîne droite ou ramifiée.

Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent aussi bien les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromohydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le citrate, le maléate, le tartrate, le fumarate, le gluconate, le méthanesulfonate, le 2-naphtalènesulfonate, etc., que les sels d'addition qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que

le picrate, l'oxalate ou les sels d'addition avec des acides optiquement actifs, par exemple les acides camphosulfoniques et les acides mandéliques ou mandéliques substitués.

De plus, lorsque les composés de formule (I) possèdent un groupe carboxy libre les sels comprennent aussi les sels avec des bases minérales, de préférence celles avec des métaux alcalins tels que le sodium ou le potassium, ou avec des bases organiques.

Les stéréoisomères optiquement purs, ainsi que les mélanges d'isomères des composés de formule (I), dus aux carbones asymétriques ou au groupe sulfinyle dans la signification de R_1 , dans une proportion quelconque, font partie de la présente invention.

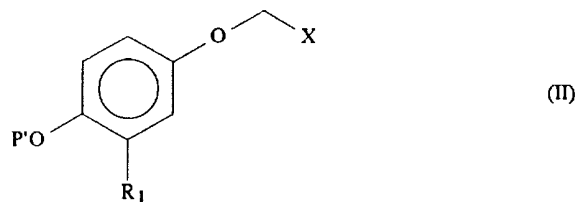
Des composés préférés de la présente invention comprennent les composés de formule (I) où le groupe R_2 est dans la position 4 du benzène.

D'autres composés préférés sont ceux où le groupe $(C_1-C_4)Alk$ est un groupe méthyle ou éthyle.

D'autres composés préférés sont ceux où R_2 est choisi parmi $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, $-NO_2$, $-CONR_2R_3$, $-NHSO_2-(C_1-C_4)Alk$, $-SO_2NR_3R_4$.

D'autres composés préférés encore sont ceux où n et m sont zéro.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés en traitant un composé de formule (II)



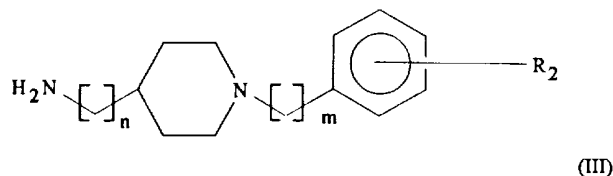
20

dans laquelle R_1 est tel qu'indiqué ci-dessus, P' est un groupe protecteur et X est un groupe de formule (a) ou (b)



25

où Gp est un groupe partant tel que le tosylate, le mésylate ou un halogène, avec une amine de formule (III)



30

en clivant le groupe P' selon les méthodes usuelles et éventuellement transformant le composé de formule (I) ainsi obtenu en un de ses sels.

Plus particulièrement, la réaction entre les composés de formule (II) et (III) est réalisée dans un solvant organique, tel qu'un alcool inférieur comme le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol; le diméthylsulfoxyde; un éther linéaire ou cyclique; un amide comme le diméthylformamide ou le diméthylacétamide; en utilisant des quantités au moins équimoléculaires des réactifs, éventuellement en faible excès d'amine.

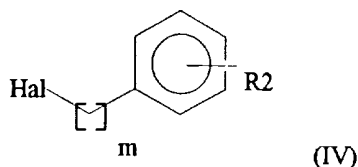
La température de la réaction est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant choisi.

Comme groupes protecteurs P', on peut utiliser les groupes protecteurs usuels pour les groupes hydroxy tels que par exemple le méthoxyéthoxyméthyle (MEM) ou le benzyle éventuellement substitué.

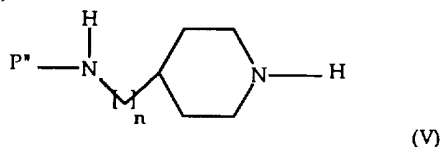
Le clivage de ces groupes protecteurs est effectué selon les méthodes habituelles pour le groupe protecteur choisi; dans le cas du groupe benzyle par exemple par hydrogénation en présence d'un catalyseur tel que le Pd/C dans un solvant convenable ou avec de l'acide trifluoroacétique; dans le cas du méthoxyéthoxyméthyle (MEM) on peut également utiliser un acide tel que l'acide trifluoroacétique.

Les époxydes de formule (II) sont des composés connus en littérature ou bien ils peuvent être préparés par des procédés analogues à ceux décrits dans la littérature. Certains époxydes de formule (II) sont par exemple décrits dans WO 96/04233 et dans US 4,396,629.

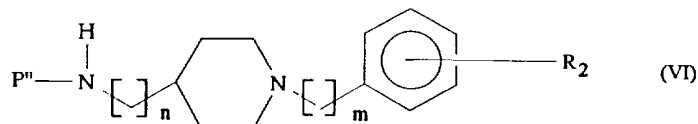
Les amines de formule (III) peuvent être préparées par réaction des benzènes convenables de formule (IV)



où Hal représente un halogène et R₂ et m sont tels que définis ci-dessus, avec une pipéridine de formule (V) ci-dessous



où n est tel que défini ci-dessus et P'' représente un groupe protecteur, dans un solvant organique en présence d'une base, suivie par clivage du groupe P'' des composés de formule (VI) ainsi obtenus.



Comme solvant de réaction, on peut bien utiliser par exemple le diméthylformamide, la pyridine, le diméthylsulfoxyde, un éther linéaire ou cyclique ou un solvant chloruré tel que le dichlorométhane.

5 Comme base on peut utiliser par exemple un hydroxyde alcalin, un carbonate alcalin tel que le carbonate de potassium ou une amine tertiaire telle que la triéthylamine.

La réaction de condensation ci-dessus est complétée en quelques heures, normalement en 2-12 heures.

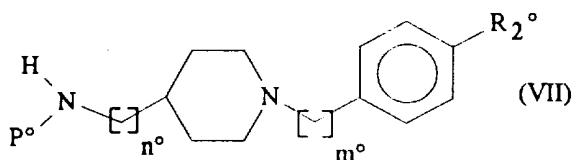
10 La température de réaction est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant choisi.

Comme groupes protecteurs P", on peut utiliser les groupes acyles, tels que le formyle, l'acétyle, le propionyle le phénylacétyle, le phénoxyacétyle et similaires ; un groupe alcoxycarbonyle tel que le tert-butoxycarbonyle et similaires ; un groupe 15 alcoxyalkylcarbonyle tel que le méthoxypropionyle et similaires ; un groupe alcoxycarbonyle substitué, tel que le trichloroéthoxycarbonyle et similaires ; un groupe alkylcarbonyle substitué tel que le monochlorométhylcarbonyle, monochloroéthylcarbonyle, dichlorométhylcarbonyle, trichlorométhylcarbonyle, 20 trichloroéthylcarbonyle, trichloropropylcarbonyle, trifluorométhylcarbonyle, et similaires ; un groupe arylalkoxycarbonyle substitué tel que le 4-nitrobenzyloxycarbonyle et similaires ; un groupe benzyle ; un groupe benzyle substitué ; un groupe diphenylméthyle éventuellement substitué ; un groupe trityle éventuellement substitué, tel que le 4-méthoxyphényldiphenylméthyle ou le di-(4-méthoxyphényl)phénylméthyle ; un groupe silylant tel que le triméthylsilyle ou 25 l'éthyldiméthylsilyle ou le tert-butyldiméthylsilyle et similaires.

Lesdites groupes protecteurs peuvent être clivés selon les méthodes conventionnelles par exemple par réduction ou hydrolyse. Une description plus 30 détaillée de ces groupes amino-protecteurs ainsi que les méthodes pour leur préparation et leur élimination est donnée par exemple par T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1981 et par J.F.W. McPime, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, 1973. Dans le cas du tert-butoxycarbonyle par exemple, le clivage est normalement effectué par hydrolyse acide.

35 Certaines des amines intermédiaires de formule (III) sont nouvelles.

Ainsi selon un autre de ses aspects la présente invention concerne des nouveaux produits de formule (VII)



5 où

P° est l'hydrogène ou un groupe protecteur P'' ;

n° et m° sont 0, 1 ou 2 ;

R_2° est un groupe choisi parmi $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CONR^{\circ}_3R^{\circ}_4$, $-NHSO_2(C_1-C_4)Alk$;

10 R°_3 et R°_4 représentent indépendamment l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$;
à la condition que lorsque P° est l'hydrogène, n° est 0 et m° est 1, R_2° n'est pas un
groupe $CON(CH_2CH_3)_2$;
ainsi que leurs sels.

15 Des composés de formule (VII) particulièrement préférés sont ceux où P° est
choisi parmi l'hydrogène et le tert-butoxycarbonyle, n° est 0, m° est 0 ou 1 et R_2° est -
 $COO(C_1-C_4)Alk$.

Les composés de formule (I) ont montré une affinité très puissante vis-à-vis des
récepteurs β_3 .

20 L'activité des composés de la présente invention vis-à-vis de l'activité β_3 a été mise
en évidence à l'aide d'essais in vitro sur le colon humain selon la méthode décrite dans
EP-B-436435 et dans T. Croci et al, Br. J. Pharmacol., 1997, 122: 139P.

Plus particulièrement, on a constaté que les composés de formule (I) sont
beaucoup plus actifs sur le côlon isolé que sur l'oreillette et sur la trachée.

25 Ces propriétés surprenantes des composés de formule (I) permettent d'envisager
leur utilisation comme médicaments à action β_3 .

30 De plus, les composés de formule (I) sont peu toxiques; notamment, leur toxicité
aigüe est compatible avec leur utilisation comme médicaments pour le traitement de
maladies dans lesquelles les composés ayant une affinité pour le récepteur β_3 trouvent
leur application. Les composés de formule (I), ainsi que leurs sels
pharmaceutiquement acceptables, peuvent donc être indiqués par exemple dans le
traitement des maladies gastro-intestinales telles que le syndrome du colon irritable,
comme modulateurs de la motricité intestinale, comme lipolytiques, agents anti-
obésité, anti-diabétiques, psychotropes, anti-glaucomeux, cicatrisants, anti
déresseurs.

L'utilisation des composés de formule (I) ci dessus, ainsi que celle de leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments ci-dessus, constitue un aspect ultérieur de la présente invention.

5 Pour une telle utilisation, on administre aux mammifères qui nécessitent un tel traitement une quantité efficace d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.

10 Les composés de formule (I) ci-dessus et leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 20 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 10 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 mg à 1500 mg par jour, notamment de 2,5 à 500 mg selon l'âge du sujet à traiter, le type de traitement, prophylactique ou curatif, et la gravité de l'affection. Les composés de formule (I) sont généralement administrés en unité de dosage de 0,1 à 500 mg, de préférence de 0,5 à 100 mg de principe actif, une à cinq fois par jour.

15 Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

20 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) ci-dessus ou un de ses sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.

25 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, transdermique ou rectale, les ingrédients actifs de formule (I) ci-dessus, leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains, pour le traitement des affections susdites. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granulés et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration locale et les formes d'administration rectale.

30 Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

5 Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

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

Pour une administration locale, on mélange le principe actif dans un excipient pour la préparation de crèmes ou onguents ou on le dissout dans un véhicule pour l'administration intraoculaire, par exemple sous forme de collyre.

15 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.

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

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

25 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une méthode de traitement des pathologies qui sont améliorées par une action β_3 -agoniste, qui comprend administrer un composé de formule (I) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I), notamment les composés (I) marqués par un isotope, peuvent aussi être utilisés comme outils de laboratoire dans des essais biochimiques.

30 Les composés de formule (I) se lient au récepteur β_3 -adrénergique. On peut donc utiliser ces composés dans un essai ordinaire de liaison ("binding"), dans lequel on emploie un tissu organique où ce récepteur est particulièrement abondant, et on mesure la quantité de composé (I) déplacé par un composé test, pour évaluer l'affinité dudit composé vis-à-vis des sites de liaison de ce récepteur particulier.

35 Un autre objet spécifique de la présente invention est donc un réactif utilisable dans les essais biochimiques, qui comprend au moins un composé de formule (I) convenablement marqué.

Les exemples qui suivent illustrent mieux l'invention.

PRÉPARATION 1

4-*tert*-butoxycarbonylamino-pipéridine.

On mélange à la température ambiante pendant 2 heures 25 g (0,13 mole) de 4-amino-1-benzylpipéridine, 36,2 ml (0,26 mole) de triéthylamine et 31,2 g (0,143 mole) de di-*tert*-butyl-dicarbonat dans 200 ml de diméthylformamide. On verse le mélange dans de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau et on cristallise le produit ainsi obtenu dans 200 ml d'éther isopropylique. On obtient 33 g de 1-benzyl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-pipéridine qu'on hydrogène dans un mélange de 200 ml d'éthanol et 100 ml de tétrahydrofurane en présence de 3 g de Pd/C à 10%. Après filtration du catalyseur, on isole le composé du titre. P.f. 157-160°C.

PRÉPARATION 2

4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-(4-éthoxycarbonylphénylméthyl)-pipéridine

On chauffe sous agitation pendant 6 heures à 50°C un mélange de 2,01 g (0,010 mole) du produit obtenu dans la préparation 1 et 2 g (0,010 mole) de 4-chlorométhyl-éthoxycarbonylbenzène dans 40 ml de diméthylformamide. On verse dans de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle et on lave avec de l'eau. Le produit est filtré et séché. Le brut ainsi obtenu est purifié par flash-chromatographie en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle = 1 : 1. On obtient le composé du titre. P.f. : 74-76 °C.

PRÉPARATION 3

4-amino-1-(4-éthoxycarbonylphénylméthyl)-pipéridine

Le produit obtenu par la préparation 2 est chauffé au reflux pendant 5 heures dans une solution contenant 15 ml de acétate d'éthyle et 15 ml de HCL en acétate d'éthyle (à peu près 3N). Après refroidissement, on filtre, on lave à l'acétone et on sèche le produit sous pression réduite. Le produit du titre est obtenu sous forme de chlorhydrate dihydraté par cristallisation dans une solution d'éthanol. P.f. : 290-293.

PRÉPARATION 4

4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-(4-éthoxycarbonylphényl)-pipéridine

On chauffe à 80°C pendant 55 heures 21,6 g (0,10 mole) du produit de la préparation 1 avec 9,06 g (0,01 mole) de (4-éthoxycarbonyl-1-fluoro)benzène et 14,9 g de K₂CO₃ dans 200 ml de diméthylformamide. On filtre le K₂CO₃, on verse la solution dans l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle et on évapore le solvant. Le brut de réaction est purifié par flash-chromatographie en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle = 8:2. On obtient le produit du titre qui est cristallisé an acétate d'éthyle. P.f.=138°-140°

PRÉPARATION 5**4-amino-1-(4-éthoxycarbonylphényl)-pipéridine.**

On dissout 9,74 g (0,023 mole) du produit de la préparation 4 dans 60 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute 80 ml d'une solution 3N de HCl en acétate d'éthyle. On chauffe à reflux pendant 5 heures on évapore le solvant, on ajoute de l'acétone et on filtre.

On obtient le produit du titre qui cristallise en éthanol. P.f. = 240-242°

PRÉPARATION 6**4-tert-butoxycarbonylamino-1-(4-méthoxycarbonylphényl)-pipéridine**

A une suspension de 456 mg de Cs₂ CO₃ dans 2 ml de toluène anhydre on ajoute 3 mg (0,01 mmole) de Pd (OAc)₂, 10 mg (0,015 mmole), de BINAP 215 mg (1,2 mmole) de 4-bromo-méthoxycarbonylbenzène et 240 mg de produit de la préparation 1 (1,2 mmole). On chauffe à 110° et après 2 jours on ajoute 2 ml de dioxane, 3 mg de Pd (OAc)₂ et 10 mg de BINAP. On chauffe encore pendant deux jours à 110° puis on arrête la réaction. On verse dans de l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. Le produit est purifié par flash chromatographie en éluant par un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane. P.f. : 162-165.

PREPARATION 7**4-(phénylméthoxy)-3-(N-tert-butoxycarbonyl-méthansulfonylamino)-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène.**

Le produit du titre a été obtenu selon la procédure décrite dans WO 96/04233 (procédure 96).

PREPARATION 8**4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl-1-[(2,3-époxypropoxy)]-benzène**

Le produit du titre a été obtenu suivant la procédure décrite dans US 4,396,629

PREPARATION 9**4-benzyloxy-1-[(2,3-époxypropoxy)]-benzène**

Le produit du titre a été obtenu suivant la procédure décrite dans WO 96/04233 (procédure 7)

EXEMPLE 1**3-[1-(4-éthoxycarbonylphénylméthyl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol****1a/ 3-[1-(4-éthoxycarbonylphénylméthyl)-pipéridinylamino]-1-(4-méthoxy-éthoxy-méthoxyphénoxy)-2-propanol**

On chauffe au reflux pendant 17 heures 0,86 g (0,0033 mole) de 4-(méthoxy-éthoxy-méthoxy)-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène et 0,83 g (0,0033 mole) du produit obtenu dans la préparation 3 sous forme de base libre dans 40 ml de méthanol. On évapore le solvant sous pression réduite et on sèche le produit. On

purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par méthanol. Le produit est cristallisé en éther isopropylique. P.f. : 73-75°C

1b/ 3-[1-(4-éthoxycarbonylphénylméthyl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol

5 On chauffe à 40°C pendant 8 heures un mélange contenant 0,7 g (0,0014 mole) du produit obtenu dans l'étape précédente et 1,1 ml (0,014 mole) de CF₃ COOH dans 40 ml de chlorure de méthylène. On évapore le solvant et on ajoute de l'ammoniac. On extrait à l'acétate d'éthyle, on anhydrifie et on évapore le solvant. Le brut de réaction est purifié par flash-chromatographie en éluant par chlorure de méthylène/méthanol = 9 : 1. On obtient le composé du titre. P.f. : 180-184°C

EXEMPLE 2

3-[1-(4-éthoxycarbonylphényl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol

2a/ 3-[1-(4-éthoxycarbonylphényl)-pipéridinylamino]-1-(4-benzyloxyphénoxy)-2-propanol

15 On chauffe au reflux pendant 20 heures 1,03 g (0,004 mole) du produit de la préparation 9 et 1 g (0,004 mole) du produit de la préparation 5 dans 50 ml d'éthanol. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH₂Cl₂/méthanol = 9:1.

20 On obtient le produit du titre. P.f. 112°-114°.

2b/ 3-[1-(4-éthoxycarbonylphénylméthyl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol

25 On hydrogène à 40 °C à la pression ambiante pendant huit heures 1,15 g (0,0023 mole) du produit de l'étape précédente dans 20 ml d'éthanol + 20 ml de THF en présence de 0,1 g de palladium sur carbone à 10 %. 150 ml d'hydrogène sont absorbés.

On filtre et on évapore le solvant. On cristallise dans de l'acétate d'éthyle. On obtient le produit du titre. P.f. 158°-161°.

EXEMPLE 3

30 3-[1-(4-éthoxycarbonylphényl)-4-pipéridinylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(méthansulphonylamino)-phénoxy]-2-propanol

3a/ 3-[1-(4-éthoxycarbonylphényl)-4-pipéridinylamino]-1-[(4-benzyloxy)-3-(méthansulphonylamino)-phénoxy]-2-propanol

35 On mélange 1 g (0,004 mole) du produit de la préparation 5 avec 1,35 g (0,003 mole) du produit de la préparation 7 et 0,2 g de perchlorate de lithium dans 50 ml de CH₃CN. On laisse sous agitation pendant 24 heures à la température ambiante, puis on chauffe à 40° pendant huit heures.

On évapore le solvant et le produit ainsi obtenu est traité à 40° pendant huit heures avec une solution d'acide chlorhydrique dans de l'acétate d'éthyle. On évapore le

solvant on traite avec une solution de NaHCO_3 , on extrait à l'acétate d'éthyle. On évapore encore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH_2Cl_2 -méthanol = 9:1. On obtient le produit du titre. P.f. 130° - 132° .

5 3b/ **3-[1-(4-éthoxycarbonylphényl)-4-pipéridinylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(méthansulphonylamino)-phénoxy]-2-propanol**

0,8 g (0,0013 mole) du produit de l'étape précédente sont soumis à hydrogénation en présence de 0,1 g de palladium sur carbone (10%) dans 15 ml d'éthanol + 15 ml de THF. Après huit heures de réaction à 40° et à la pression ambiante, on filtre et on évapore le solvant. On purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH_2Cl_2 /méthanol = 95:5. On obtient le produit du titre qui cristallise dans l'isopropanol. P.f. 140° - 143° .

EXEMPLE 4

15 **3-[1-(4-éthoxycarbonylphényl)-4-pipéridinylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(méthylsulphinyl)-phénoxy]-2-propanol**

4a/ **3-[1-(4-éthoxycarbonylphényl)-4-pipéridinylamino]-1-[(4-benzyloxy)-3-(méthylsulphinyl)-phénoxy]-2-propanol**

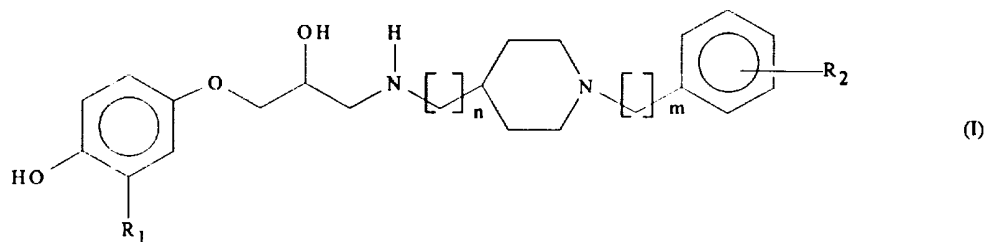
On chauffe au reflux pendant une nuit 0,8 g (0,0032 mole) du produit de la préparation 5 avec 1 g (0,0031 mole) du produit de la préparation 8 dans 50 ml d'éthanol. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH_2Cl_2 /méthanol = 95:5. On obtient le produit du titre. P.f. 135° - 137° .

20 4b/ **3-[1-(4-éthoxycarbonylphényl)-4-pipéridinylamino]-1-[(4-hydroxy)-3-(méthylsulphinyl)-phénoxy]-2-propanol**

25 On chauffe à 55° pendant sept heures 0,98 g (0,0017 mole) du produit de l'étape précédente dans 20 ml de CF_3COOH . On évapore le solvant, on ajoute une solution de bicarbonate et on extrait à l'acétate d'éthyle. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH_2Cl_2 /méthanol = 9:1. On obtient le produit du titre. P.f. 78° - 80° .

REVENDEICATIONS

1. Composés de formule (I)



5

dans laquelle

R_1 représente l'hydrogène, un groupe $-S(O)_z-(C_1-C_4)Alk$, un groupe $-CO(C_1-C_4)Alk$, un groupe $-NHSO_2-(C_1-C_4)Alk$, un groupe $-NHCO(C_1-C_4)Alk$ ou $-SO_2NH(C_1-C_4)Alk$;

10

R_2 représente l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_6)Alk$, un groupe $(C_1-C_4)alcoxy$, un halogène, $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, $-CONR_3R_4$, $-NO_2$, $-NHSO_2(C_1-C_4)Alk$ ou $-SO_2NR_3R_4$;

m et n sont indépendamment 0, 1 ou 2;

R_3 et R_4 représentent indépendamment l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$, phényle ou phényl $(C_1-C_4)alkyle$;

15

z est 1 ou 2;

et leurs sels ou solvates.

2. Composés selon la revendication 1 où R_2 est en position 4 du benzène.

3. Composés selon la revendication 1 où n et m sont chacun zéro.

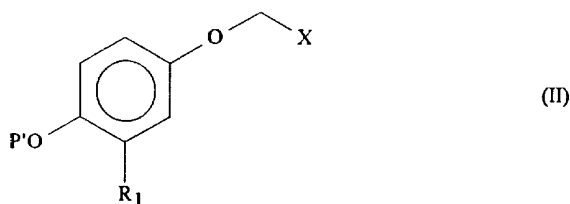
20

4. Composés selon la revendication 1 où le groupe $(C_1-C_4)Alk$ est un groupe méthyle ou éthyle.

5. Composés selon la revendication 1 où R_2 est choisi parmi les groupes $-COOH$, $COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, $-NO_2$, $NHSO_2-(C_1-C_4)Alk$ et $-SO_2NR_3R_4$.

6. Procédé pour la préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II)

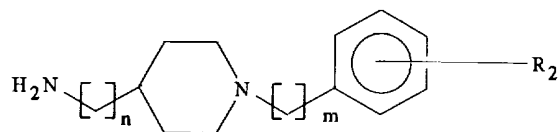
25



dans laquelle R_1 est tel qu'indiqué dans la revendication 1, P' est un groupe protecteur et X est un groupe de formule (a) ou (b),

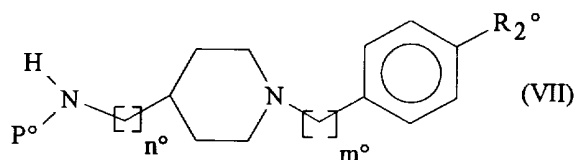


où Gp est un groupe partant, avec une amine de formule (III)



5 dans laquelle n, m et R_2 sont tels qu'indiqués dans la revendication 1, on clive le groupe P' et éventuellement on transforme le composé de formule (I) ainsi obtenu en un de ses sels.

7. Composés de formule (VII)



10

où

P° est l'hydrogène ou un groupe protecteur; n° et m° sont 0, 1 ou 2 ;

R_2° est un groupe choisi parmi $-\text{COOH}$, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alk}$, $-\text{CONR}^\circ_3\text{R}^\circ_4$, $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alk}$;

15

R°_3 et R°_4 représentent indépendamment l'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alk}$; à la condition que lorsque P° est l'hydrogène, n° est zero et m° est 1, R°_2 n'est pas un groupe $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;

ainsi que leurs sels.

20

8. Composé selon la revendication 7 où P° est choisi parmi l'hydrogène et le tert-butoxycarbonyle, n° est zero, m° est 0 ou 1 et R°_2 est $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alk}$.

9. Composé selon la revendication 6 choisi parmi la 4-tert-butoxycarbonylamino-1-(4-éthoxycarbonyl-phénylméthyl)-pipéridine, la 4-tert-butoxycarbonylamino-1-(4-méthoxycarbonyl-phényl)-pipéridine, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

25

10. Utilisation d'un composé selon les revendications 1 à 5 pour la préparation de médicaments indiqués dans le syndrome du colon irritable, ou à action modulatrice de la motricité intestinale, lipolytique, anti-obésité, anti-diabétique, psychotrope, anti-glaucomeuse, cicatrisante, anti-dépresseur.

30

11. Composition pharmaceutique comprenant en tant que principe actif au moins un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 5, ou un des ses sels pharmaceutiquement acceptables.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US SHEY, JING-YING ET AL: "Soluble polymer-supported synthesis of N,N-di(Boc)-protected guanidines" retrieved from STN Database accession no. 130:153646 XP002138384 composé 220213-14-9 & SYNLETT (1998), (12), 1423-1425 , ----	7
X	SHEY J -Y ET AL: "Liquid Phase Combinatorial Synthesis of Benzylpiperazines" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, vol. 9, no. 4, 22 février 1999 (1999-02-22), pages 519-522, XP004156080 ISSN: 0960-894X * page 520 * -----	7
A	US 5 216 165 A (MUSSER JOHN H ET AL) 1 juin 1993 (1993-06-01) * exemple 9 * -----	7
A	US 5 212 182 A (MUSSER JOHN H ET AL) 18 mai 1993 (1993-05-18) * exemple 15 * -----	7
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
23 mai 2000		De Jong, B
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1
EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)