

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 29.07.02.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 30.01.04 Bulletin 04/05.

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 ano-
nyme — FR.

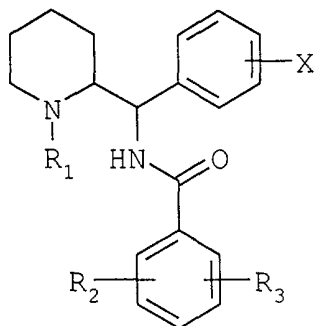
72) Inventeur(s) : DACHARY EMMANUELLE, DARGA-
ZANLI GIHAD, ESTENNE BOUHTOU GENEVIEVE,
MARABOUT BENOIT, RAKOTOARISOA NATHALIE,
ROGER PIERRE et SEVRIN MIREILLE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) :

54) DERIVES DE N-[PHENYL(PIPERIDIN-2-YL)METHYL]BENZAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR
APPLICATION ET THERAPEUTIQUE.

57) Composés de formule générale



où R₁ représente H ou un alkyle, cycloalkylalkyle, phé-
nylalkyle, alcényle ou alcynyle, X représente soit H ou un ou
plusieurs atomes d'halogènes, alkyle ou alcoxy, R₂ repré-
sente H ou un ou plusieurs atomes d'halogènes ou groupes
alcoxy, ou amino éventuellement substitué, R₃ représente
soit un groupe aminosulfonyle éventuellement substitué,

soit un groupe cyano ou un groupe de formule S-alkyle, soit
un groupe alkylsulfonyle, soit un groupe carboxy ou alcoxy-
carbonyle, soit un groupe carbamoyle éventuellement subs-
titué, soit un groupe acétyle ou benzoyle, soit un groupe
alkyle, phényle, thiényle ou thianthrényle.

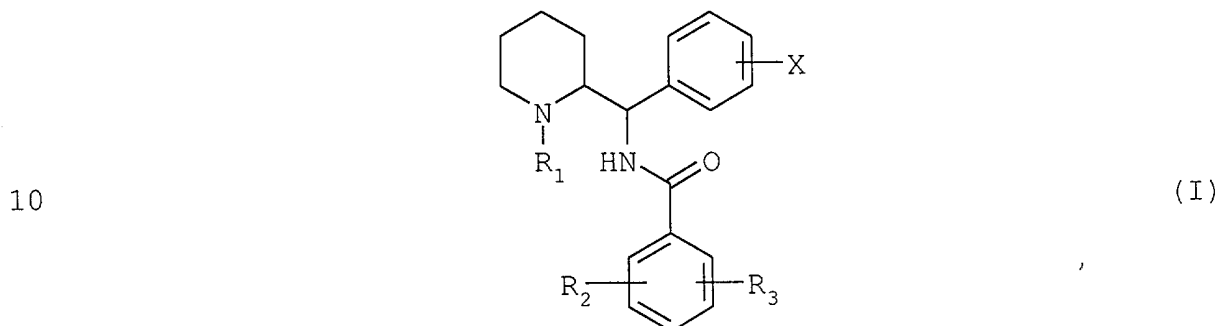
Application en thérapeutique.



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

Les composés de l'invention répondent à la formule générale

5 (I)



dans laquelle

15 R_1 représente

soit un atome d'hydrogène,

soit un groupe (C_1-C_7)alkyle linéaire ou ramifié

éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor,

soit un groupe (C_4-C_7)cycloalkyle,

20 soit un groupe (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_3)alkyle,

soit un groupe phényl(C_1-C_3)alkyle,

soit un groupe (C_2-C_4)alcényle,

soit un groupe (C_2-C_4)alcynyle,

X représente un atome d'hydrogène ou un ou plusieurs

25 substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes trifluorométhyle, (C_1-C_4)alkyle linéaire ou ramifié et (C_1-C_4)alcoxy,

R_2 représente

soit un atome d'hydrogène,

30 soit un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C_1-C_4)alcoxy, méthylènedioxy et amino de formule générale NR_4R_5 dans laquelle R_4 et R_5

représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle, ou forment, avec

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

R_3 représente un ou plusieurs substituants choisis parmi les suivants :

soit un groupe de formule générale $SO_2NR_6R_7$ dans laquelle R_6

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

Les composés de formule générale (I) peuvent exister sous forme du racémate thréo (1R,2R ; 1S,2S) ou sous forme

25 d'énantiomères (1R,2R) ou (1S,2S) ; ils peuvent exister à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides.

Des composés de structure analogue à celle des composés de l'invention sont décrits dans le brevet US-5254569 comme

30 analgésiques, diurétiques, anticonvulsivants, anesthésiques, sédatifs, cérébroprotecteurs, par un, mécanisme d'action sur les récepteurs opiacés. D'autres composés de structure analogue sont décrits dans la demande de brevet EP-0499995

35 comme antagonistes 5-HT₃ utiles dans le traitement des désordres psychotiques, des maladies neurologiques, des symptômes gastriques, des nausées et des vomissements.

Les composés de l'invention présentent une activité particulière comme inhibiteurs spécifiques des transporteurs

de la glycine glyt1 et/ou glyt2.

Les composés préférés dépourvus d'activité sur les récepteurs opiacés ou 5-HT₃ comme inhibiteurs spécifiques du

5 transporteur glyt1 sont de configuration (S,S) avec R₃ représentant un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes (C₁-C₄)alkyles, cyano, S(C₁-C₃)alkyles, aryles ou hétéroaryles et R₂ représentant un atome d'hydrogène ou d'halogène. Les composés préférés comme inhibiteurs du

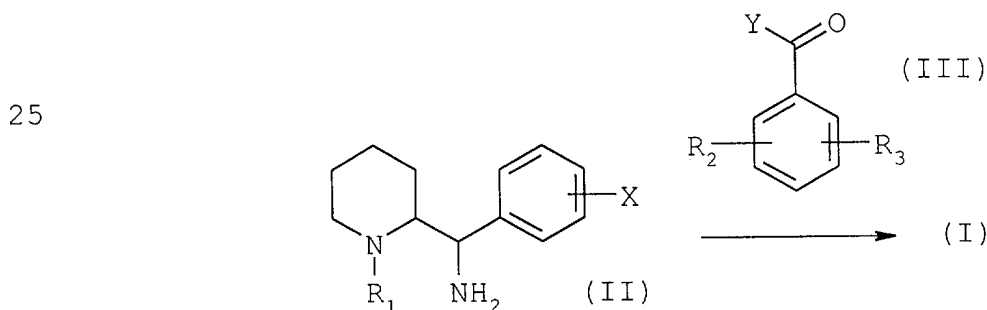
10 transporteur glyt2 sont de configuration (R,R), avec R₃ représentant un groupe aminosulfonyle de formule générale SO₂NR₆R₇ ou aminocarbonyle de formule générale CONR₆R₇ et R₂ représentant un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes amino de formule générale

15 NR₄R₅.

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

20

Schéma 1



30

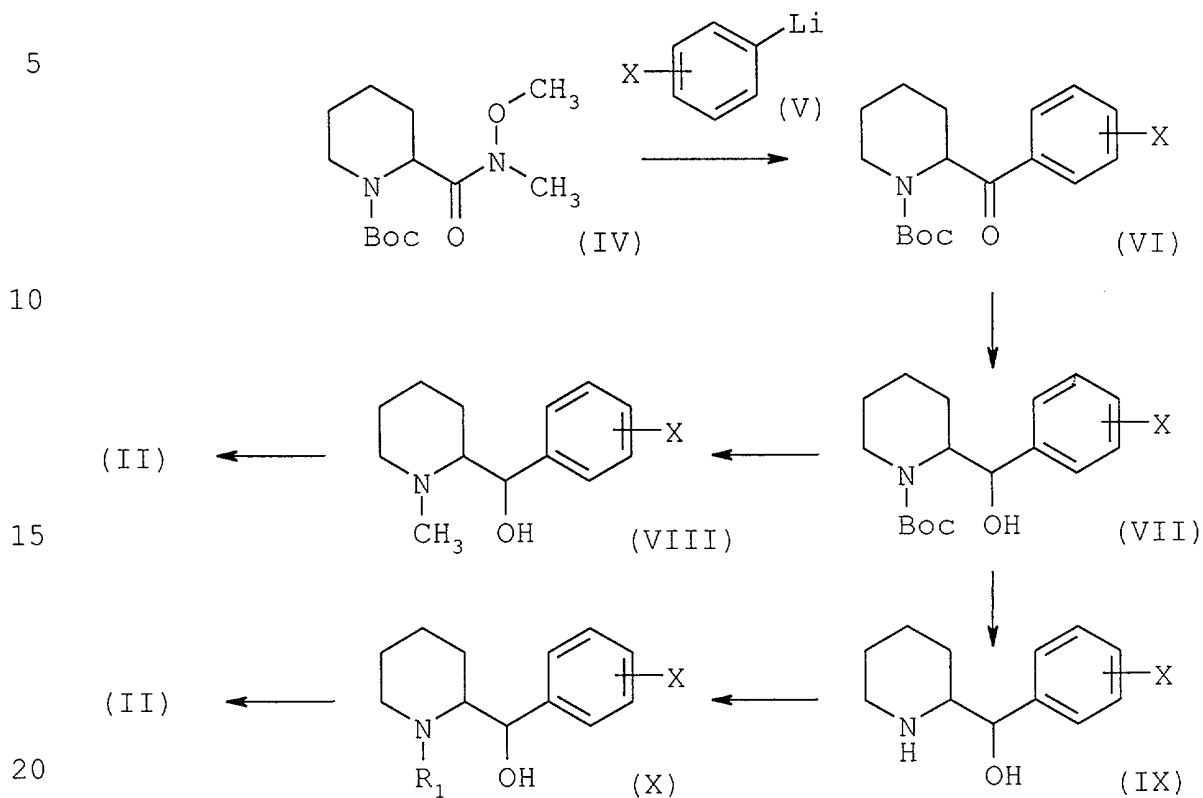
On effectue un couplage d'une diamine de formule générale (II), dans laquelle X est tel que défini ci-dessus et R₁ est différent d'un atome d'hydrogène, avec un acide activé ou un chlorure d'acide de formule générale (III) dans laquelle Y

35 représente un groupe nucléofuge tel qu'un atome d'halogène et R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus, en utilisant les méthodes connues de l'homme du métier.

La diamine de formule générale (II) peut être préparée par

une méthode illustrée par le schéma 2 qui suit.

Schéma 2



On fait réagir l'amide de Weinreb de formule (IV) avec le dérivé de phényllithium de formule générale (V), dans laquelle X est tel que défini ci-dessus, dans un solvant étheré tel que l'éther diéthylique, entre -30°C et la température ambiante ; on obtient une cétone de formule générale (VI) que l'on réduit en alcool de configuration thréo de formule générale (VII) par un agent réducteur tel que le K-Selectride® ou le L-Selectride® (tri-sec-butylborohydrure de potassium ou de lithium), dans un solvant étheré tel que le tétrahydrofurane, entre -78°C et la température ambiante. Le carbamate de formule générale (VII) peut ensuite être réduit en N-méthylaminoalcool thréo de formule générale (VIII) par action d'un hydrure mixte tel que l'hydrure double d'aluminium et de lithium, dans un solvant étheré tel que le tétrahydrofurane, entre la température ambiante et la température de reflux. On transforme ensuite l'alcool thréo de formule générale (VIII) en diamine thréo de formule générale (II) où R_1 représente un groupe méthyle en deux

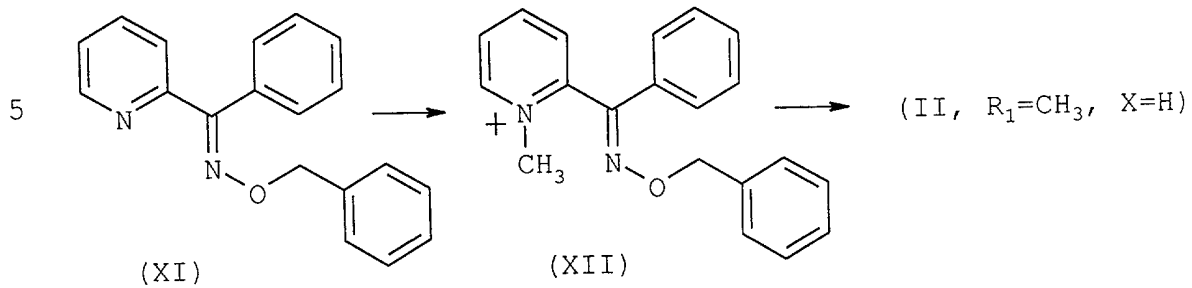
étapes : on transforme d'abord la fonction alcool en groupe nucléofuge, par exemple un groupe méthanesulfonate par action du chlorure de méthylsulfonyle, dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane, et en présence d'une base telle que la triéthylamine, entre 0°C et la température ambiante, puis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

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

Une autre variante de procédé, illustrée par le schéma 3 qui suit, peut être utilisée dans le cas où R_1 représente un groupe méthyle et X représente un atome d'hydrogène.

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

Schéma 3



10

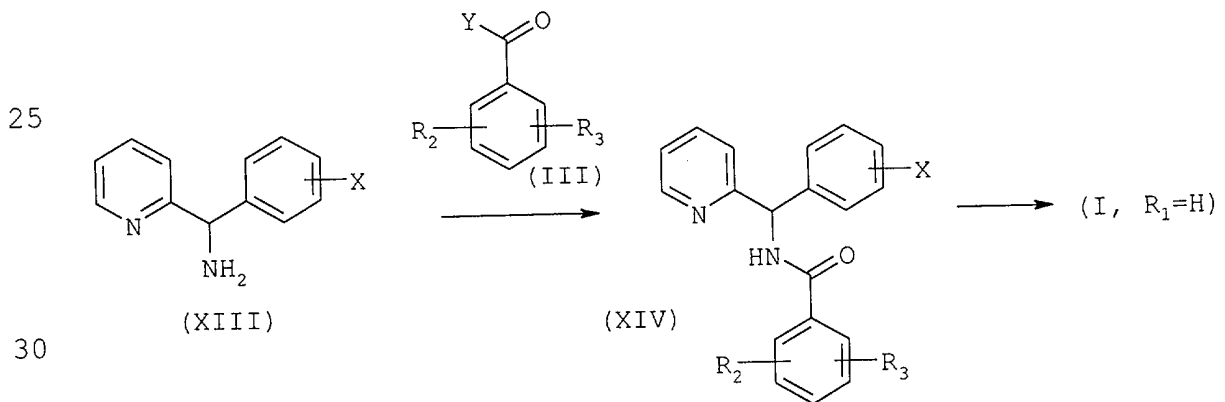
On peut la salifier, par exemple avec de l'acide oxalique, puis purifier par recristallisation de l'oxalate formé dans un mélange d'alcool et d'un solvant étheré tel que le méthanol et l'éther diéthylique, pour obtenir le

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

Les composés de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène peuvent être préparés par un procédé illustré par le schéma 4 qui suit.

20

Schéma 4



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

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

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

Les amines de formule générale (XIII) peuvent être préparées selon une méthode à celle décrite dans *Chem. Pharm. Bull.* (1984), **35**, 12, 4893-4906 et dans *Synthesis* (1976), 593-595.

10 Enfin, pour obtenir des composés chiraux, correspondant aux énantiomères (1R,2R) ou (1S,2S) du diastéréoisomère thréo, on peut, soit séparer les produits finaux de formule générale (I) par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) sur colonne chirale, soit effectuer le dédoublement de
15 l'amine racémique de formule générale (II) par utilisation d'un acide chiral, tel que l'acide tartrique, l'acide camphorsulfonique, l'acide dibenzoyltartrique ou, de préférence, la N-acétylleucine, par la recristallisation fractionnée et préférentielle d'un sel diastéréoisomérique
20 dans un solvant de type alcool, soit réaliser une synthèse énantiosélective selon le schéma 2, en utilisant un amide de Weinreb chiral de formule générale (IV).

L'amide de Weinreb de formule (IV) racémique ou chiral peut
25 être préparé selon une méthode analogue à celle décrite dans *Eur. J. Med. Chem.* (2000), **35**, 979-988 et *J. Med. Chem.* (1998), **41**, 591-601. Le composé phényllithié de formule générale (V) où X représente un atome d'hydrogène est disponible dans le commerce. Ses dérivés substitués peuvent
30 être préparés selon une méthode analogue à celle décrite dans *Tetrahedron. Lett.* (1996), **57**, 33, 5905-5908. La pyridineoxime de formule générale (XI) peut être préparée selon une méthode analogue à celle décrite dans la demande de brevet EP-0366006. Enfin, l'amine de formule générale (XIII)
35 peut être préparée selon une méthode analogue à celle décrite dans *Chem. Pharm. Bull.* (1984), **32**, 12, 4893-4906 et *Synthesis*, (1976), 593-595.

Les dérivés d'acide benzoïque de formule générale (III) où Y

représente un groupe OH non disponibles dans le commerce peuvent être préparés selon diverses méthodes connues de l'homme du métier ; une première approche consiste en la synthèse de dérivés de sulfonamides. Certains de ces derniers
5 sont décrits dans les brevets DE-2436263, BE-620741, DE-1158957, US-3112337, GB-915259, US-3203987, DE-642758, EP-68700, FR-2396757, DE-2734270, et dans *J. Pharm. Pharmacol.* (1962), **14**, 679-685.

Les acides métachlorosulfonylés peuvent être obtenus selon
10 une méthode analogue à celles décrites dans *J. Chem. Soc. (C)*, (1968), **13**, et dans les brevets US-2273444, DE-19929076, EP-0556674, par chauffage de l'acide dans l'acide chlorosulfonique à 140°C pendant 1 à 2 jours.

La chlorosulfonylation en position *ortho* ou *para* peut être
15 réalisée à partir d'un sel de diazonium selon une méthode analogue à celle décrite dans le brevet US-3663615, avec l'acide 4-amino-3-chlorobenzoïque, en faisant barboter du dioxyde de soufre en présence de sel cuivrique, dans un solvant tel que l'acide acétique, à froid, sur le sel de
20 diazonium correspondant.

Les sulfonamides sont obtenus par réaction des dérivés chlorosulfonylés en présence d'un excès d'amine dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, à température ambiante ou au reflux.

25 Les sulfonamides secondaires peuvent être méthylés selon une méthode analogue à celle décrite dans le brevet BE-620741, avec utilisation de diméthylsulfate en présence d'une base telle que la soude concentrée, dans un solvant alcoolique tel que le méthanol.

30 Les sulfonamides primaires peuvent être mis en réaction avec un isocyanate, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium. Une deuxième approche consiste en la synthèse de dérivés sulfoxydes d'acides benzoïques. Certains d'entre eux sont
35 décrits dans les brevets DE-2056912, DE-2901170 et US-3953476, ou peuvent être obtenus par des méthodes analogues à celles décrites dans le brevet BE-872585 et dans *J. Org. Chem.*, ((1991), **56**(1), 4976-4977.

La synthèse du sulfoxyde est réalisée par couplage d'un

dérivé halogéné avec un chlorure d'alkylsulfonyle en présence de cuivre.

Des dérivés d'acides benzoïques de type biphényle peuvent être synthétisés par couplage de type Suzuki, par chauffage
5 du dérivé d'acide benzoïque substitué sur le noyau phényle par un atome d'iode en présence d'un acide boronique, d'une base telle que le carbonate de potassium et d'un catalyseur tel que le tris(dibenzylideneacétone)dipalladium dans un solvant tel que le *N,N*-diméthylformamide.

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

15 La première méthode classique de carbonylation utilise un dérivé acide ou ester benzoïque halogéné sur lequel on fait agir le monoxyde de carbone en présence d'un catalyseur tel que le chlorure de palladium bis(triphénylphosphine) et d'une base telle que la triéthylamine, dans un mélange de solvant
20 alcoolique, tel que le méthanol ou l'éthanol, et de *N,N*-diméthylformamide à 60°C.

Les esters ou amides peuvent également être introduits par carbonylation directe avec une base forte en para de l'acide, dans les conditions décrites dans *Tetrahedron Lett.*, (2000),
25 **41**, 3157-3160.

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

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

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de

quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. et la CLHP sur colonne chirale confirment les structures et les puretés énantiométriques des composés obtenus.

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

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

Exemple 1 (Composé N°25).

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

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

20

1.1.1. Acide 3-bromo-4-chlorosulfonylbenzoïque.

Dans un ballon tricol de 500 ml on place 35 g (0,162 mole) d'acide 4-amino-3-bromobenzoïque (*J. Med. Chem.* (2000), **43**, 21, 3820-3823) dans 82 ml d'acide acétique et 41 ml d'acide
 25 chlorhydrique concentré et on refroidit le mélange à 0°C. On ajoute, goutte à goutte, une solution de 11,3 g (0,164 mole) de nitrite de sodium dans 27 ml d'eau, sans dépasser 5°C, et on agite à 0°C pendant 20 min.

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

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

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

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

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

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

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

Point de fusion : 194-200°C.

15

1.1.3. Acide 3-bromo-4-[[cyclopropyl] (méthyl) amino]sul_ fonyl]benzoïque.

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

On rajoute 3,6 ml de soude et 1,78 ml de sulfate de diméthyle de manière que le mélange reste basique, et on le laisse à 55°C pendant 2 h.

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

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

30

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

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

35

Dans un ballon de 250 ml, sous atmosphère d'argon, on introduit 2,0 g (6,9 mmoles) de 2-benzoylpipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 30 ml d'éther

diéthylique anhydre, on refroidit la solution à -78°C , on ajoute, goutte à goutte, 20,7 ml (20,7 mmoles) d'une solution 1M de tri-sec-butylborohydrure de lithium dans l'éther diéthylique et on maintient l'agitation pendant 3 h.

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

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

On obtient 2,0 g de produit huileux.

1.2.2. Thréo-phényl(pipéridin-2-yl)méthanol.

Dans un ballon de 250 ml on place une solution de 2,0 g (6,9
20 mmoles) de thréo-[hydroxy(phényl)méthyl]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 40 ml de méthanol, on ajoute une solution aqueuse de potasse préparée à partir de 2 g de potasse en pastilles et 20 ml d'eau, et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 h.

25 On refroidit le mélange, on évapore le solvant sous pression réduite, on ajoute de l'eau et on extrait le mélange plusieurs fois avec du dichlorométhane. après lavage des phases organiques réunies, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite on
30 obtient 1 g de solide blanc.

Point de fusion : $172-174^{\circ}\text{C}$.

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

Dans un ballon de 100 ml on place une solution de 1 g (5,2
35 mmoles) de thréo-phényl(pipéridin-2-yl)méthanol dans 30 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre, on ajoute 0,32 ml (5,2 mmoles) de iodométhane et 0,8 g (5,8 mmoles) de carbonate de potassium, et on chauffe le mélange à 80°C pendant 2 h.

On le refroidit à température ambiante, on l'hydrolyse par

addition d'eau et on l'extrait plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. Après lavage des phases organiques réunies avec de l'eau puis une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 0,8 g de composé huileux.

10 1.2.4. Thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine.

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

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

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

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

30

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

A une solution de 610 mg (1,82 mmoles) d'acide 3-bromo-4-[[cyclopropyl]-(méthyl)amino]sulfonyl]benzoïque, de 350 mg (1,82 mmoles) de chlorhydrate de 1-(diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, de 250 mg (1,82 mmoles) d'hydroxybenzotriazole dans 20 ml de dichlorométhane agitée pendant 10 min, on ajoute une solution de 372 mg (1,82

mmoles) de thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine dans 5 ml de dichlorométhane, et on agite le mélange pendant une nuit.

- On l'hydrolyse avec de l'eau et de la soude 1N, et on
- 5 l'extrait au dichlorométhane. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.
- 10 On obtient une huile qui correspond au produit de couplage. On en prépare le chlorhydrate en le dissolvant dans quelques ml de propan-2-ol et en ajoutant 10 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol, puis en concentrant le mélange sous pression réduite.
- 15 Après trituration avec de l'éther isopropylique on isole finalement 219 mg de chlorhydrate de thréo-3-bromo-4-[[cyclopropyl(méthyl)amino]sulfonyl]-N-[(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1.
Point de fusion : 163-165°C.

20

Exemple 2 (Composé N°29).

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

- 25 2.1. Acide 3-bromo-4-[[[(éthylamino)carbonyl]amino]sulfonyl]benzoïque.

Dans un tube de Schlenk on place 1 g (3,4 mmoles) de 4-(aminosulfonyl)-3-bromobenzoate de méthyle en solution dans 15 ml de tétrahydrofurane, en présence de 0,45 g (3,4 mmoles)

30 de carbonate de potassium et de 0,27 ml (3,4 mmoles) d'isocyanate d'éthyle, et on chauffe le mélange au reflux pendant une nuit.

On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en

35 éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle, puis d'acétate d'éthyle et de méthanol.

On obtient 0,9 g d'acide 3-bromo-4-[[[(éthylamino)carbonyl]amino]sulfonyl]benzoïque sous forme de solide blanc.

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

De la même manière que dans l'exemple 1.3, en partant de 640 mg (1,82 mmoles) d'acide 3-bromo-4-[[[(éthylamino)carbonyl]amino]sulfonyl]benzoïque, de 350 mg (1,82 mmoles) de chlorhydrate de 1-(diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, de 250 mg (1,82 mmoles) d'hydroxybenzotriazole et de 371 mg (1,82 mmoles) de thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine, on obtient 482 mg d'un solide correspondant au produit de couplage.
Point de fusion : 215-220°C.

Exemple 3 (Composé N°134).

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

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

Dans un ballon de 500 ml, sous atmosphère d'azote, on introduit 11,8 g (43,3 mmoles) de (2S)-2-(N-méthoxy-N-méthylcarbamoyle)pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 100 ml d'éther diéthylique anhydre, on refroidit le milieu à -23°C, on ajoute, goutte à goutte, 21,6 ml (43,2 mmoles) d'une solution 1,8M de phényllithium dans un mélange 70/30 de cyclohexane et d'éther diéthylique et on agite le mélange à température ambiante pendant 3 h. Après hydrolyse avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium on sépare la phase aqueuse et on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre, on la concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.
On obtient 4,55 g de produit solide.
Point de fusion : 123-125°C.
 $[\alpha]_D^{25} = -25,4^\circ$ (c=2,22 ; CH₂Cl₂) ee=97,2%.

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

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

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

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

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

$[\alpha]_D^{25} = +63,75^\circ$ ($c=0,8$; CH_2Cl_2) ee=97,8%.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

On en prépare le chlorhydrate en le dissolvant dans quelques

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

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

Point de fusion : 164-166°C.

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

Exemple 4 (Composé N°42).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Après trituration avec de l'éther isopropylique on isole

15 finalement 230 mg de chlorhydrate.

Point de fusion : 232-236°C.

Exemple 5 (Composé N°59).

- Chlorhydrate de thréo-4-chloro-3-éthylsulfonyl-*N*-
20 [(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthyl]benzamide 1:1.

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

- Dans un ballon tricol de 250 ml, sous atmosphère d'azote, on place 2,52 g (40 mmoles) de cuivre dans 12 ml de
- 25 *N,N*-diméthylformamide anhydre, on refroidit la suspension à 0°C et on ajoute, goutte à goutte, une solution de 2,52 ml (27 mmoles) de chlorure d'éthanesulfonyle dans 16 ml de *N,N*-diméthylformamide en maintenant la température à 0°C, et on agite le mélange à cette température pendant 1 h.
- 30 On ajoute, toujours à 0°C, goutte à goutte, une solution de 5 g (18 mmoles) d'acide 4-chloro-3-iodobenzoïque (*J. Chem. Soc.* (1925), **25**) dans 56 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre, on laisse revenir à température ambiante et on chauffe le mélange à 50°C pendant une nuit.
- 35 On évapore le solvant sous pression réduite, et on reprend le résidu avec de l'acide chlorhydrique. Il se forme un précipité qu'on collecte par filtration et qu'on sèche sous pression réduite. On le purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de

méthanol.

On obtient 4,4 g de solide.

Point de fusion : 208-210°C.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Point de fusion : 156-159°C.

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

5 De la manière décrite dans l'exemple 1.3, en partant de
 550 mg (1,82 mmoles) d'acide 4-chloro-3-(éthylsulfonyl)-
 benzoïque, de 350 mg (1,82 mmoles) de chlorhydrate de
 1-(diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, de 250 mg (1,82
 mmoles) d'hydroxybenzotriazole et de 371 mg (1,82 mmoles) de
 10 thréo-(1-méthylpipéridin-2-yl)phénylméthanamine, on obtient
 une huile correspondant au produit de couplage.
 On en prépare le chlorhydrate en le dissolvant dans quelques
 ml de propan-2-ol et en ajoutant 10 ml d'une solution 0,1N
 d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol et en concentrant
 15 le mélange sous pression réduite. Après trituration avec de
 l'éther isopropylique on isole finalement 413 mg de
 chlorhydrate.

Point de fusion : 231-233°C.

20 Exemple 6 (Composé N°117).

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

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

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

On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le
 résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en
 éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle.
 35 On obtient 3 g d'une huile transparente qu'on saponifie dans
 des conditions classiques pour obtenir l'acide sous forme
 d'un solide blanc.

Point de fusion : 200-202°C.

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

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

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

Point de fusion : 156-158°C.

Exemple 7 (Composé N°67).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20 On en prépare le chlorhydrate en le dissolvant dans quelques ml de propan-2-ol et en ajoutant 10 ml d'une solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans le propan-2-ol et en concentrant le mélange sous pression réduite. Après trituration avec de
25 l'éther isopropylique on isole finalement 320 mg de chlorhydrate.

Point de fusion : 228-230°C.

Exemple 8 (Composé N°70).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Point de fusion : 297-299°C.

Exemple 9 (Composé N°73).

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

5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 Point de fusion : 210-220°C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques de quelques composés de l'invention.

Dans la colonne "R₂", "C₆H₅" désigne un groupe phényle, "C₆H₄"
 20 désigne un groupe phényle monosubstitué et "C₆H₃" désigne un groupe phényle disubstitué, les substituants et leurs positions étant indiqués.

Dans les colonnes "R₂" et "R₃", "pyrrolid" désigne un groupe pyrrolidin-1-yle.

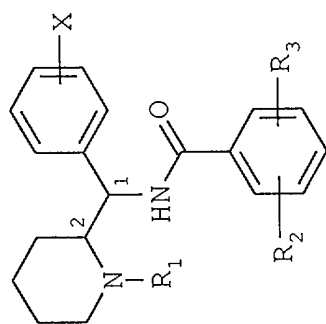
25 Dans la colonne "R₃", "cC₃H₅" désigne un groupe cyclopropyle, "morphol" désigne un groupe morpholin-1-yle, "piperid" désigne un groupe pipéridin-1-yle.

Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, "HCl" désigne un chlorhydrate et "tfa" désigne un
 30 trifluoroacétate.

Dans la colonne "stéréo", "S,S;R,R" désigne le mélange de diastéréoisomères 1S,2S,1R,2R, S,S désigne l'isomère 1S,2S et R,R désigne l'isomère 1R,2R.

Le pouvoir rotatoire du composé N°134 est de +51,5°
 35 (c=0,806 ; CH₃OH) et le pouvoir rotatoire du composé N°135 est de -9,71° (c=0,515 ; CH₃OH).

Tableau



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30

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

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

35

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

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

5 50 µl d'homogénat sont pré-incubés pendant 10 min à 25°C en présence de tampon Krebs-HEPES , pH 7,4 et de composé à étudier à différentes concentrations, ou de 10 mM de glycine pour déterminer la capture non spécifique. La [¹⁴C]glycine (activité spécifique = 112mCi/mmmole) est ensuite ajoutée

10 pendant 10 min à 25°C à la concentration finale de 10 µM. La réaction est arrêtée par filtration sous vide et la radioactivité est estimée par scintillation solide par comptage sur un compteur Microbeta Tri-lux™.

L'efficacité du composé est déterminée par la concentration

15 CI₅₀ capable de diminuer de 50% la capture spécifique de glycine, définie par la différence de radioactivité incorporée par le lot témoin et le lot qui a reçu la glycine 10 mM.

Les composés de l'invention dans ce test, ont une CI₅₀ de

20 l'ordre de 0,001 à 10 µM.

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

Des doses croissantes du composé à étudier sont administrées

25 par voie orale (préparation par trituration du composé à tester dans un mortier, dans une solution de Tween/Methocel™ à 0,5% dans de l'eau distillée) ou intrapéritonéale (composé à tester dissous dans du sérum physiologique, ou trituré dans

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

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

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

- 5 La capture non spécifique est déterminée par addition de 10 mM de glycine au groupe témoin.

La réaction est arrêtée par filtration sous vide et la radioactivité est estimée par scintillation solide par comptage sur un compteur Microbeta Tri-lux™.

- 10 Un inhibiteur de la capture de la [¹⁴C]glycine diminuera la quantité de radioligand incorporée dans chaque homogénat. L'activité du composé est évaluée par sa DE₅₀, dose efficace qui inhibe 50% de la capture de la [¹⁴C]glycine par rapport au groupe témoin.

- 15 Les meilleurs composés de l'invention ont, dans ce test, une DE₅₀ de 1 à 20 mg/kg, par voie intrapéritonéale ou par voie orale.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de
15 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 tribehénate de glycérol, le stéaryl-fumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs
20 tels que le laurylsulfate de sodium peuvent aussi être ajoutés.

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

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

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides ou semi-solides.
35

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

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

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

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

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

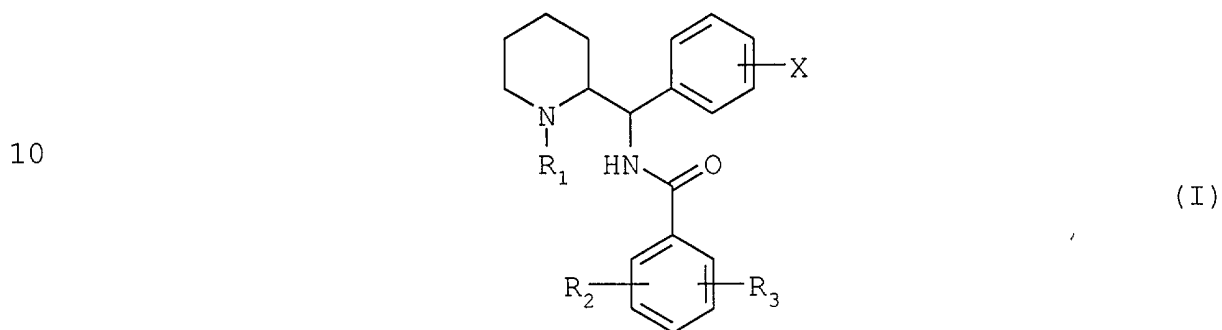
Le principe actif peut être formulé également sous forme de
25 microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération prolongée).

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

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

Revendications

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



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

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

selon l'une des revendications 1 à 3.

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

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	O. FRIELICH ET AL.: "Asymmetric synthesis. 39. Synthesis of 2-(1-aminoalkyl)piperidines via 2-cyano-6-phenyl oxazolopiperidine" J. ORG. CHEM., vol. 61, 1996, pages 6700-6705, XP002235079 composé 18c	1,4,5	C07D211/26 C07D409/12 C07D413/12 A61K31/445 A61K31/453 A61K31/537 A61P25/00
A	WO 99 45011 A (JANSSENS FRANS EDUARD ; JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); KENNIS LUDO) 10 septembre 1999 (1999-09-10) * page 1 *	1,4	
D,A	US 5 254 569 A (CHEESEMAN ROBERT S ET AL) 19 octobre 1993 (1993-10-19) exemples	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 mars 2003		de Nooy, A	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique 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</p> <p>..... & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

20 12000

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0209589 FA 625176**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 18-03-2003

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9945011 A	10-09-1999	AU 3254499 A	20-09-1999
		BG 104686 A	30-04-2001
		BR 9907953 A	24-10-2000
		CA 2322136 A1	10-09-1999
		CN 1291984 T	18-04-2001
		EE 200000483 A	15-02-2002
		WO 9945011 A1	10-09-1999
		EP 1058684 A1	13-12-2000
		HR 20000524 A1	28-02-2001
		HU 0101281 A2	28-09-2001
		JP 2002505332 T	19-02-2002
		NO 20004432 A	02-11-2000
		PL 342818 A1	02-07-2001
		SK 13092000 A3	12-03-2001
		TR 200002570 T2	21-12-2000
US 5254569 A	19-10-1993	AU 1199692 A	17-08-1992
		EP 0572449 A1	08-12-1993
		JP 6504287 T	19-05-1994
		WO 9212128 A1	23-07-1992