

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 13.03.01.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 20.09.02 Bulletin 02/38.

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) : AVENTIS PHARMA SA Société ano-
nyme — FR.

72 Inventeur(s) : BACQUE ERIC, MIGNANI SERGE,
MALLERON JEAN LUC, TABART MICHEL, EVERS
MICHEL, VIVIANI FABRICE, EL AHMAD YOUSSEF,
MUTTI STEPHANE et DAUBIE CHRISTOPHE.

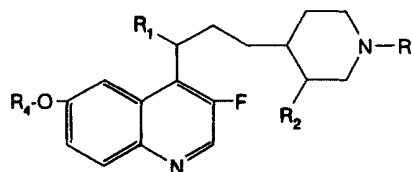
73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) :

54 DERIVES DE LA QUINOLYL PROPYL PIPERIDINE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES
CONTIENNENT.

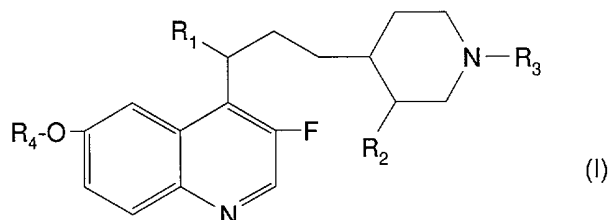
57 Dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (I) dans laquelle R₁ est un atome H ou d'halogène ou OH, NH₂, alcoylamino, dialcoylamino, hydroxyamino, alcoyloxyamino ou alcoyl alcoyloxy amino, R₂ représente COOH, carboxyméthyle ou hydroxyméthyle, R₃ est alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par phénylthio pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, OH, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano ou NH₂], par un radical cycloalcoylthio (3 à 7 chaînons), ou par un radical hétérocyclylthio aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement lui même substitué [par halogène, OH, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, COOH, alcoyloxycarbonyle, cyano ou NH₂] ou R₃ est propargyle substitué par phényle pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, OH, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, CN ou NH₂], ou substitué par cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons ou substitué par hétérocyclyle aromatique (5 à 6 chaînons et 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre) et éventuellement lui-même substitué [par halogène, OH, alcoyle, alcoyloxy, tri-

fluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, COOH, alcoyloxycarbonyle, CN ou NH₂], et R₄ est alcoyle (1 à 6 atomes de carbone), alcényl-CH₂- ou alcynyl-CH₂- (dont les parties alcényle ou alcynyle contiennent 2 à 6 atomes de carbone), cycloalcoyle ou cycloalcoyl alcoyle (dont la partie cycloalcoyle contient 3 à 8 atomes de carbone) sous leurs formes diastéréoisomères ou leurs mélanges et/ ou sous leurs formes cis ou trans, ainsi que leurs sels. Ces nouveaux dérivés sont des agents antimicrobiens particulièrement intéressants.



DERIVES DE LA QUINOLYL PROPYL PIPERIDINE, LEUR PREPARATION ET
LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

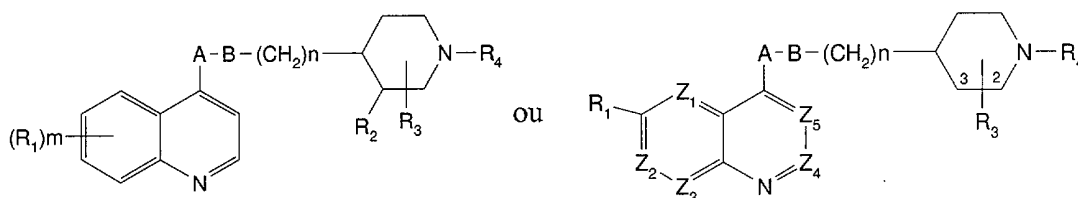
La présente invention concerne des dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



5

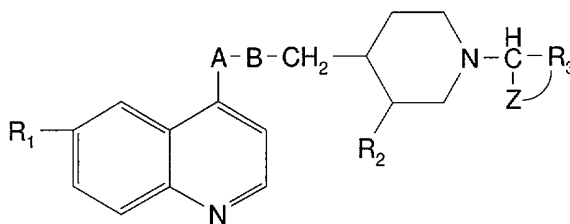
qui sont actifs comme antimicrobiens. L'invention concerne également leur préparation et les compositions les contenant.

Dans les demandes de brevet WO 99/37635 et WO 00/43383 ont été décrits des dérivés de quinolyl propyl pipéridine antimicrobiens, de formule générale :



- 10 dans laquelle le radical R_1 est notamment alcoxy (C1-6), R_2 est hydrogène, R_3 est en position -2 ou -3 et représente alcoyle (C1-6) pouvant être éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi thiol, halogène, alcoylthio, trifluorométhyl, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, alcoyl-carbonyle, alcényloxy-carbonyle, alcényl-carbonyle, hydroxy éventuellement substitué par alcoyle ..., R_4 est un groupe -
- 15 $\text{CH}_2\text{-R}_5$ pour lequel R_5 est sélectionné parmi alcoyle hydroxyalcoyle, alcényle, alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylcoyle éventuellement substitué, phénylalcényle éventuellement substitué, hétéroarylcoyle éventuellement substitué, hétéroaroyale éventuellement substitué ..., n est 0 à 2, m est 1 ou 2 et A et B sont notamment
- 20 H, thiol, alcoylthio, halo, trifluorométhyle, alcényle, alcényl-carbonyle, hydroxy, amino, et Z_1 à Z_5 sont N ou CR_{1a} ...

Dans la demande de brevet européen EP30044 ont été décrits des dérivés de quinoléine utiles comme cardiovasculaires, répondant à la formule générale :



dans laquelle R_1 est notamment alcoyloxy, A-B est $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$,
 5 $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ou $-\text{CO}-\text{CH}_2-$, R_1 est H, OH ou alcoyloxy, R_2 est éthyle ou
 vinyle, R_3 est notamment alcoyle, hydroxyalcoyle, cycloalcoyle, hydroxy, alcényle,
 alcynyle, tétrahydrofuryle, phénylcoyle, diphenylcoyle éventuellement substitué,
 phénylalcényle éventuellement substitué, benzoyl ou benzoylcoyle éventuellement
 substitué, hétéroaryle ou hétéroarylcoyle éventuellement substitué et Z est H ou
 10 alcoyle ou forme avec R_3 un radical cycloalcoyle.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) pour lesquels :

R_1 est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, hydroxyamino, alcoyloxyamino ou alcoyl alcoyloxy amino,

15 R_2 représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou hydroxyméthyle,

R_3 représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par un radical phénylthio pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano ou amino], par un radical cycloalcoylthio dont la partie
 20 cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou par un radical hétérocyclylthio aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement lui même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano ou amino] ou R_3 représente un radical propargyle substitué par un radical
 25 phényle pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano ou amino], ou substitué par un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons ou substitué par un radical hétérocyclyle aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4

hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement lui-même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxycarbonyle, cyano ou amino], et

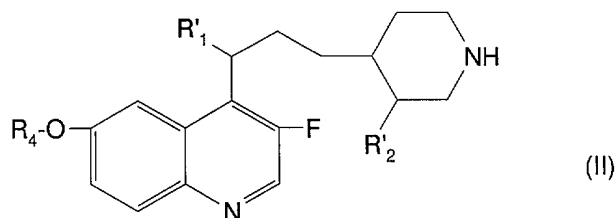
5 R_4 représente un radical alcoyle (contenant 1 à 6 atomes de carbone), alcényl- CH_2 - ou alcynyl- CH_2 - (dont les parties alcényle ou alcynyle contiennent 2 à 6 atomes de carbone), cycloalcoyle ou cycloalcoyl alcoyle (dont la partie cycloalcoyle contient 3 à 8 atomes de carbone)

sous leurs formes diastéréoisomères ou leurs mélanges et/ou sous leurs formes cis ou trans, ainsi que leurs sels, sont de puissants agents antibactériens.

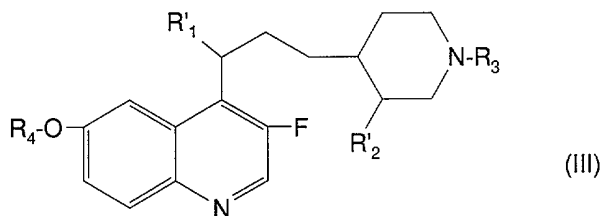
10 Il est entendu que les radicaux et portions alcoyle sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 4 atomes de carbone, et que dans l'alternative où R_1 représente un atome d'halogène ou lorsque R_3 porte un substituant halogène, celui-ci peut être choisi parmi fluor, chlore, brome ou iode. De préférence le fluor.

15 Dans la formule générale ci-dessus, lorsque R_3 porte un substituant hétérocyclyle aromatique, ce dernier peut être choisi (à titre non limitatif) parmi thiényl, furyl, pyrrolyl, imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, tétrazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle.

20 Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par condensation de la chaîne R_3 sur le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



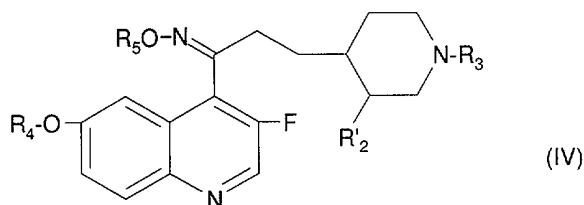
25 dans laquelle R_4 est défini comme précédemment, R'_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy et R'_2 représente un radical carboxy ou carboxyméthyle protégé, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



pour lequel R_1 , R_2 et R_4 sont définis comme ci-dessus et R_3 est défini comme précédemment,

ou bien, le cas échéant, suivie de l'halogénéation du dérivé pour lequel R_1 est un radical hydroxy, si l'on veut obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine pour lequel R_1 est un atome d'halogène,

ou bien, suivie de la transformation du radical hydroxy en un radical oxo, puis en un radical hydroxyimino ou alcoyloxyimino, selon les méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



pour lequel R_2 , R_3 et R_4 sont définis comme précédemment, et R_5 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, et de la réduction du dérivé de formule générale (IV) pour lequel R_5 est un atome d'hydrogène en amine, et éventuellement de la transformation en une amine monoalcoylée ou dialcoylée, ou éventuellement de la réduction du dérivé de formule générale (IV) pour lequel R_5 est un atome d'hydrogène en hydroxylamine, ou du dérivé de formule générale (IV) pour lequel R_5 est un radical alcoyle en alcoyloxyamine, puis, le cas échéant, pour obtenir le dérivé pour lequel R_1 est alcoyl alcoyloxy amino, transforme le dérivé obtenu pour lequel R_1 est alcoyloxyamino par alcoylation,

et/ou le cas échéant suivie de la réduction du radical carboxy protégé R_2 en un radical hydroxyméthyle selon les méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule,

puis suivi éventuellement de la séparation des diastéréoisomères, de la séparation des formes cis et trans, élimination le cas échéant du radical protecteur d'acide, et/ou de la transformation du produit obtenu en un sel.

La condensation de la chaîne R₃ sur la pipéridine s'effectue avantageusement par action d'un dérivé de formule générale :



dans laquelle R₃ est défini comme précédemment et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyloxy, un radical trifluorométhylsulfonyloxy ou p.toluènesulfonyloxy, en opérant en milieu anhydre, de préférence inerte (azote ou argon par exemple) dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'une base telle qu'une base organique azotée (par exemple triéthylamine) ou une base minérale (carbonate alcalin : carbonate de potassium par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

De préférence, on fait agir un dérivé pour lequel X est un atome de brome ou d'iode.

Lorsque R₃ représente propargyle substitué par phényle, cycloalcoyle ou hétérocyclyle, il peut être aussi préférable de condenser un halogénure de propargyle, puis de substituer la chaîne par un radical phényle, cycloalcoyle ou hétérocyclyle. Dans cette alternative, l'addition de la chaîne propargylique s'effectue au moyen de bromure de propargyle, dans les conditions énoncées ci-dessus pour R₃ en présence ou non d'un iodure de métal alcalin comme par exemple l'iodure de potassium ou de sodium.

Lorsqu'il s'agit de la substitution par un radical phényle ou hétérocyclyle, la réaction s'effectue par action d'un halogénure dérivé du radical cyclique à substituer, en présence de triéthylamine, en milieu anhydre, éventuellement sans solvant ou dans un solvant tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) et en présence d'un sel de palladium comme par exemple le tétrakis triphénylphosphine palladium et d'iodure cuivreux, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du solvant.

Lorsqu'il s'agit de la substitution par un groupement cycloalkyle, la réaction s'effectue par action d'un organolithien comme le n-butyllithium ou le tert-butyllithium sur le dérivé propargylique obtenu précédemment, en milieu anhydre dans un éther comme par exemple le tétrahydrofurane à une température comprise entre -78 et 0°C, puis

action d'une cycloalcanone suivi de la désoxygénation de l'alcool intermédiaire selon les méthodes classiques.

Il est entendu que, lorsque les radicaux alcoyle représentés par R_3 portent des substituants carboxy ou amino, ces derniers sont préalablement protégés, puis libérés
5 après la réaction. On opère selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2^{ème} éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

10 Le radical carboxy ou carboxyméthyle protégé représenté par R'_2 peut être choisi parmi les esters facilement hydrolysables. A titre d'exemple peuvent être cités les esters méthylique, benzylique, tertibutylique, ou bien les esters d'allyle ou de phénylpropyle. Eventuellement la protection du radical carboxy s'effectue
15 simultanément à la réaction. Dans ce cas le produit de formule générale (II) mis en oeuvre porte un radical $R'_2 =$ carboxy ou carboxyméthyle.

L'halogénéation destinée à obtenir un dérivé de quinolyl propyl piperidine pour lequel R_1 est un atome d'halogène, à partir du dérivé pour lequel R'_1 est hydroxy, peut être mise en oeuvre en présence d'un trifluorure d'aminosoufre (trifluorure de diéthylamino soufre, trifluorure de bis(2-méthoxyéthyl)amino soufre (Deoxofluor[®]), trifluorure de
20 morpholino soufre par exemple) ou alternativement en présence de tétrafluorure de soufre. La réaction de fluoration peut être également mise en oeuvre par action d'un agent de fluoration comme un fluorure de soufre [par exemple trifluorure de morpholino soufre, tétrafluorure de soufre (J. Org. Chem., 40, 3808 (1975)), trifluorure de diéthylamino soufre (Tetrahedron, 44, 2875 (1988)), trifluorure de bis(2-
25 méthoxyéthyl)amino soufre (Deoxofluor[®]). Alternativement la réaction de fluoration peut aussi s'effectuer au moyen d'un agent de fluoration comme l'hexafluoropropyl diéthylamine (JP 2 039 546) ou la N-(chloro-2 trifluoro-1,1,2 éthyl) diéthylamine. La réaction d'halogénéation peut également s'effectuer au moyen d'un réactif comme un halogénure de tétra alkylammonium, de tri alkyl benzylammonium ou de
30 tri alkyl phénylammonium ou au moyen d'un halogénure de métal alcalin additionné éventuellement d'un éther couronne.

Lorsque l'on met en oeuvre un halogénure de tétra alkylammonium, ce dernier peut être choisi, à titre d'exemple, parmi les halogénures de tétra méthylammonium, de tétra éthylammonium, de tétra propylammonium, de tétra butylammonium (tétra n-

butylammonium par exemple), de tétra pentylammonium, de tétra cyclohexylammonium, de tri éthyl méthylammonium de tri butyl méthylammonium, ou de tri méthyl propylammonium.

On opère dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (par exemple
5 dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme) ou dans un éther (tétrahydrofurane, dioxanne par exemple) à une température comprise entre -78 et 40°C (de préférence entre 0 et 30°C). Il est avantageux d'opérer en milieu inerte (argon ou azote notamment).

Il est également possible d'opérer par traitement par un agent d'halogénéation comme
10 le chlorure de thionyle ou trichlorure de phosphore dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

La transformation du radical hydroxy en un radical oxo, s'effectue par les méthodes
d'oxydation classiques, décrites dans la littérature, par exemple par oxydation de D.
15 Swern, J.O.C., 44, 41-48 (1979) notamment en présence de chlorure d'oxalyle et de diméthylsulfoxyde, éventuellement dans un solvant comme le dichlorométhane, ou sans solvant, à une température comprise entre -60 et 20°C, puis transformation du radical oxo en un radical hydroxyimino ou alcoyloxyimino.

La transformation du radical oxo en un radical hydroxyimino ou alcoyloxyimino
20 s'effectue par action d'hydroxylamine (chlorhydrate d'hydroxylamine par exemple) ou d'alcoyloxyamine, éventuellement sous forme de chlorhydrate, dans un solvant tel que la pyridine ou un alcool (tel que le méthanol ou l'éthanol par exemple) et en présence d'une base azotée telle que la triéthylamine ou la pyridine à une température comprise entre 0 et 60°C.

25 La réduction du dérivé de formule générale (IV), pour lequel R₅ est hydrogène, en amine s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment par action d'un agent réducteur comme par exemple un hydrure (borohydrure alcalin : borohydrure de sodium ou de potassium par exemple ou hydrure d'aluminium et de lithium) en présence ou non d'oxyde de molybdène, en opérant de
30 préférence sous atmosphère inerte (azote ou argon par exemple), dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol, isopropanol par exemple) ou un solvant chloré (par exemple dichlorométhane) à une température comprise entre -10 et 40°C.

La réduction du dérivé de formule générale (IV) en hydroxylamine ou en alcoyloxyamine s'effectue notamment en présence d'un acide organique (acide carboxylique comme par exemple l'acide acétique), par action d'un agent réducteur comme par exemple un hydrure choisi parmi le triacétoxy-borohydrure de sodium (éventuellement préparé in situ) ou le cyanoborohydrure de sodium, de préférence sous atmosphère inerte (azote ou argon par exemple), dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol, isopropanol par exemple) ou un solvant chloré (par exemple dichlorométhane) à une température comprise entre -30 et +40°C.

La transformation du radical amino représenté par R_1 en un radical alcoylamino ou dialcoylamino s'effectue selon les méthodes habituelles, notamment par action d'un halogénure d'alcoyle, éventuellement en milieu basique en présence d'une base azotée comme une trialcoylamine (triéthylamine, diisopropyl éthyl amine ...), la pyridine, ou en présence d'un hydrure de métal alcalin (hydrure de sodium), dans un solvant inerte comme un amide (diméthylformamide par exemple) ou un oxyde (diméthylsulfoxyde par exemple), à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

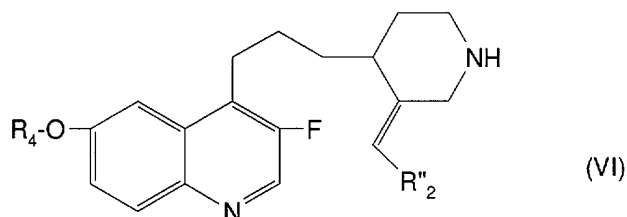
La transformation du radical alcoyloxyamino représenté par R_1 en un radical alcoyl alcoyloxy amino s'effectue selon la méthode décrite ci-dessus pour l'alcoylation de l'amine.

L'élimination, le cas échéant, du radical protecteur d'acide pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine pour lequel R_2 est un radical carboxy ou carboxyméthyle, s'effectue selon les méthodes habituelles, notamment par hydrolyse acide ou saponification de l'ester R'_2 . Notamment on fait agir la soude en milieu hydroorganique, par exemple dans un alcool comme le méthanol ou un éther comme le dioxanne, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. On peut également mettre en oeuvre l'hydrolyse en milieu chlorhydrique aqueux à une température comprise entre 20 et 100°C.

Le cas échéant, le dérivé de formule générale (I) pour lequel R_2 est hydroxyméthyle peut être préparé à partir du dérivé pour lequel R'_2 est carboxy protégé. Notamment, on opère par réduction du produit protégé sous forme d'un ester R'_2 , selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, en particulier par action d'un hydrure (hydrure d'aluminium et de lithium ou hydrure de diisobutyl aluminium

par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple) à une température comprise entre 20 et 60°C.

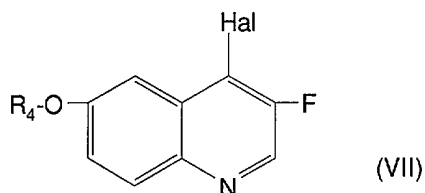
Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II) pour lequel R'₂ représente un radical carboxyméthyle protégé, et R'₁ est un atome d'hydrogène, peut être préparé par hydrogénation sélective du dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



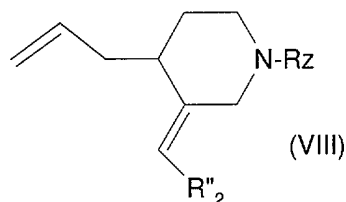
dans laquelle R₄ est défini comme précédemment et R''₂ est le radical carboxy protégé correspondant à R'₂, et dont la fonction amine de la pipéridine est préalablement protégée, sous une pression de 1 à 100 bars et à une température comprise entre 20 et 80°C, dans un solvant comme notamment un alcool (éthanol par exemple) ou un amide (diméthylformamide par exemple) en présence d'un catalyseur, par exemple le palladium sur charbon ou le palladium sur sulfate de baryum.

La protection de l'amine de la pipéridine s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule et compatibles avec la réaction ; notamment selon les références citées ci-avant. Le radical protecteur est plus particulièrement le radical benzyloxycarbonyle. Dans ce cas la réaction d'hydrogénation conduit directement à la déprotection de l'amine.

Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (VI) peut être préparé par condensation d'un dérivé de quinoléine de formule générale :



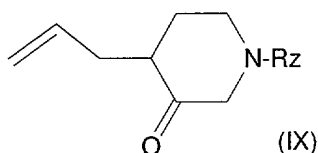
dans laquelle R₄ est défini comme précédemment et Hal représente un atome d'iode ou de brome, sur un dérivé de la pipéridine de formule générale :



dans laquelle R''_2 est défini comme ci-dessus et R_z représente un radical protecteur d'amino.

La réaction s'effectue par action successive d'un organoborane (9-
 5 borabicyclo[3,3,1]nonane par exemple) dans un solvant tel qu'un éther
 (tétrahydrofurane, dioxane par exemple) à une température comprise entre -20 et
 20°C, puis de l'addition du dérivé de quinoléine de formule générale (VII), par
 analogie avec les méthodes décrites par Suzuki et al., Pure and Appl. Chem., 57, 1749
 (1985). La réaction s'effectue généralement en présence d'un sel de palladium
 10 (chlorure de palladium diphénylphosphinoferrocène par exemple) et d'une base comme
 le phosphate de potassium à une température comprise entre 20°C et la température de
 reflux du solvant.

Le dérivé de la pipéridine de formule générale (VIII) peut être préparé par réaction de
 Wittig, par condensation d'un ylure de phosphore sur un dérivé de pipéridine de
 15 formule générale :



dans laquelle R_z est défini comme ci-dessus.

On opère avantageusement au moyen de (triphenylphosphoranylidène) acétate de
 méthyle, dans un solvant comme par exemple le toluène, à une température comprise
 20 entre 20 et 110°C.

Le dérivé d'oxo-3 pipéridine de formule générale (IX) peut être préparé selon ou par
 analogie avec la méthode décrite par Y. Takeuchi et coll., Synthesis, 10, 1814 (1999).

Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II), pour lequel R'_2 est un
 radical carboxy et R'_1 est un atome d'hydrogène peut être préparé à partir du dérivé
 25 correspondant pour lequel R'_2 est carboxyméthyle protégé, par réduction de ce radical

en alcool, transformation en un dérivé p.toluènesulfonyloxy, puis transformation de ce dérivé en dérivé vinylique par réaction d'élimination suivie de l'oxydation du dérivé obtenu.

5 La réduction en alcool de l'acide protégé sous forme d'un radical R'_2 en position -3 de la pipéridine, en un radical hydroxyéthyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment on opère par action d'un hydrure (hydrure d'aluminium et de lithium ou hydrure de diisobutyl aluminium par exemple) dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofurane par exemple) à une température comprise entre 20 et 60°C.

10 La transformation du dérivé de quinolyl propyl pipéridine pour lequel R'_2 est hydroxyéthyle en un dérivé p.toluènesulfonyloxyéthyle s'effectue notamment selon la méthode décrite par L.F. Fieser et M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, vol 1, 1179 (1967), à partir du chlorure de p.toluènesulfonyle en présence d'une base comme une amine tertiaire (par exemple la triéthylamine) ou aromatique (par exemple la
15 pyridine), dans un solvant halogéné (dichlorométhane par exemple) ou sans solvant, à une température comprise entre 0 et 50°C.

La transformation du dérivé p.toluènesulfonyloxyéthyle en dérivé vinylique s'effectue par réaction d'élimination, notamment selon la méthode décrite par A. Sharma et coll., Org. Prep Proced. Int., 25(3), 330-333 (1993), en présence d'une base comme par
20 exemple le t.butylate de potassium dans un solvant tel que le diméthylsulfoxyde par exemple, à une température comprise entre 20 et 100°C.

La transformation du dérivé vinylique en un dérivé pour lequel R'_2 est carboxy s'effectue par les méthodes d'oxydation décrites dans la littérature, notamment par le
25 méta periodate de sodium en présence d'hydrate de trichlorure de ruthénium, dans un mélange de solvants comme par exemple le mélange eau/acétonitrile, à une température comprise entre 20 et 60°C.

Le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (II), pour lequel R'_1 est un radical hydroxy peut être préparé par oxydation en milieu basique du dérivé
30 correspondant pour lequel R'_1 est un atome d'hydrogène. L'oxydation s'effectue par action de l'oxygène, de préférence au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylsulfoxyde en présence de tert-butanol et d'une base telle le tert-butylate de potassium ou de sodium à une température comprise entre 0 et 100°C.

Les dérivés de la quinoléine de formule générale (VII) pour lesquels Hal est un atome d'iode, peuvent être préparés par analogie avec les travaux de E. Arzel et al., Tetrahedron, 55, 12149-12156 (1999) à partir de 3-fluoro-6-méthoxyquinoléine, par action successive d'une base puis de l'iode. On utilise par exemple le diisopropylamidure de lithium dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofuranne) à une température comprise entre -80 et 20°C. La 3-fluoro-6-méthoxyquinoléine peut être obtenue par pyrolyse du 3-tétrafluoroborate ou du 3-hexafluorophosphate de diazonium de 6-méthoxyquinoléine selon la réaction de Balz-Schieman, Org. Synth., Coll 5, 133 (1973), à une température comprise entre 100 et 240°C. Le 3-tétrafluoroborate de diazonium de 6-méthoxyquinoléine ou le 3-hexafluorophosphate de diazonium de 6-méthoxyquinoléine peuvent être obtenus à partir de la 3-amino-6-méthoxyquinoléine par action d'un nitrite alcalin (nitrite de sodium par exemple) en milieu acide (acide tétrafluoroborique ou acide hexafluorophosphorique) dans un solvant tel que l'eau à une température comprise entre -10 et +20°C, par analogie avec les travaux de A. Roe et al., J. Am. Chem. Soc., 71, 1785-86 (1949) ou par action d'un nitrite d'alcyle (comme par exemple le nitrite d'isoamyle) et du complexe de trifluoroborate diéthyléther dans un solvant tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple) à une température comprise entre -10 et +10°C. La 3-amino-6-méthoxyquinoléine est préparée comme décrit par N. Heindel, J. Med. Chem., 13, 760 (1970). Le dérivé de la quinoléine de formule générale (VII) pour lequel Hal est un atome de brome, peut être également préparés par analogie avec cette méthode.

Les intermédiaires des dérivés de quinolyl propyl pipéridine pour lesquels R₄ représente alcényl-CH₂-, alcynyl-CH₂-, cycloalcoyle ou cycloalcoyl alcoyle peuvent être obtenus par analogie avec la préparation des intermédiaires pour lesquels R₄ est alcoyle, par action du dérivé halogéné correspondant sur le dérivé de quinoléine hydroxylé en position -6.

Il est entendu que les dérivés de formule générale (I), (II), (III), (IV) ou leurs intermédiaires de départ peuvent exister sous forme cis ou trans au niveau des substituants en position -3 et -4 de la pipéridine. Les dérivés de configuration trans peuvent être obtenus à partir des dérivés de configuration cis selon ou par analogie avec la méthode décrite dans la demande internationale WO 99/37635.

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

Par ailleurs il est entendu que lorsque R_1 est autre que l'atome d'hydrogène, il existe des formes diastéréoisomères et que les formes diastéréoisomères et leurs mélanges entrent aussi dans le cadre de la présente invention. Ces derniers peuvent être notamment séparés par chromatographie sur silice ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP). De même, les dérivés cis et trans peuvent être séparés par chromatographie sur silice ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine de formule générale (I) peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, naphtylsulfonates ou camphorsulfonates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

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

Les dérivés de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention sont des agents antibactériens particulièrement intéressants.

In vitro, sur germes gram positifs les dérivés de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,03 et 4 µg/ml sur *Staphylococcus aureus* AS5155 résistante à la méticilline, également à des concentrations comprises entre 0,06 et 8 µg/ml sur *Streptococcus pneumoniae* 6254-01 et à des concentrations comprises entre 0,06 et 64 µg/ml sur *Enterococcus faecium* H983401 et sur germes gram négatifs, ils se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,5 et 32 µg/ml sur *Moraxella catharrhalis* IPA152 ; in vivo, ils se sont montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* IP8203 à des doses comprises entre 20 et 150 mg/kg par voie sous cutanée (DC₅₀) et pour certains d'entre eux à des doses comprises entre 50 et 150 mg/kg par voie orale.

Enfin, les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de leur faible toxicité. Aucun des produits n'a manifesté de toxicité à la dose de 100 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris (2 administrations).

Parmi les produits selon l'invention, plus particulièrement intéressants sont les dérivés de quinolyl propyl quinoléine décrits ci-après dans les exemples ou cités ci-dessous

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-
- 15 carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-
- 25 carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]piperidine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(R,S)-fluoro-3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-carboxylique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(R,S)-amino-3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-carboxylique
- 30

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 30 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(R,S)-fluoro-3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 5 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-fluoro-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique
- 10 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(3,5-difluorophénylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 15 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclopentylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(cyclohexylthio)éthyl]pipéridine-3-acétique
- 20 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(1,3-thiazol-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- 25 • Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(pyridin-2-yl)thioéthyl]pipéridine-3-acétique
- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(R,S)-amino-3-(3,5-difluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-pipéridine-3-acétique

- Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(2,3,5-trifluoro-phényl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique
 - Acide (3RS,4RS) ou (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-amino-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[3-(thien-2-yl)-prop-2-ynyl]-piperidine-3-acétique,
- ainsi que leurs sels.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

Exemple 1

Dichlorhydrate de l'acide (3RS, 4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2-yl)thioéthyl]-piperidine-3-acétique.

Une solution de 480 mg de (3RS,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2-yl)thioéthyl]-piperidine-3-acétate de méthyle, 5 cm³ de dioxane et 2,25 cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N, est chauffée sous agitation à une température voisine de 60°C pendant 1 heure 30 minutes. Après concentration du mélange réactionnel sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'eau et 20 cm³ d'éther. La phase aqueuse est décantée puis lavée par 2 fois 10 cm³ d'éther. Elle est ensuite acidifiée par une coulée de 2,25 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est dissout par addition de 75 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le produit obtenu est alors agité dans 30 cm³ d'acétone. On coule sur cette solution 4 cm³ d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C puis on ajoute 15 cm³ d'acétone. On renouvelle cette opération 5 fois, jusqu'à obtention d'un solide jaune que l'on essore, puis que l'on sèche au dessiccateur sous pression réduite (10 Pa) à une température d'environ 45°C. On obtient 395 mg de dichlorhydrate de l'acide (3RS,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2-yl)thioéthyl]-piperidine-3-acétique, sous forme d'un solide de couleur blanc cassé.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ à une température de 393K, δ en ppm) :

de 1,40 à 1,90 (mt : 7H) ; 2,29 (dd, J = 16 et 5,5 Hz : 1H) ; 2,46 (mf : 1H) ; de 2,65 à 3,45 (mt : 5H) ; 3,09 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,23 (s large : 4H) ; 3,99 (s : 3H) ; 7,09 (dd, J = 5,5 et 3,5 Hz : 1H) ; 7,27 (dd, J = 3,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,38 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,62 (dd, J = 5,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,98 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,64 (s large : 1H).

(3RS,4RS)-4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle

Une suspension composée de 0,95 g de (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, 0,7 g de carbonate de potassium, 0,68 g de 2-(2-bromoéthylthio)thiophène dans 40 cm³ de diméthylformamide est agitée pendant 16 heures à une température voisine de 60°C sous atmosphère inerte. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est jeté sur 200 cm³ d'eau et 200 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée puis lavée par 5 fois 100 cm³ d'eau puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation obtenu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45µ ; diamètre 2 cm; hauteur 40 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (68/32 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. On concentre les fractions 15 à 21. On obtient 480 mg de (3RS, 4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[2-(thien-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur orange.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm :

de 1,15 à 1,70 (mt : 7H) ; de 1,90 à 2,05 (mt : 2H) ; 2,08 (mf : 1H) ; 2,17 (dd large, J = 16 et 4 Hz : 1H) ; de 2,35 à 2,80 (mt : 5H) ; 2,90 (mt : 2H) ; 3,07 (t large, J = 7,5 Hz : 2H) ; 3,57 (s : 3H) ; 3,97 (s : 3H) ; 7,06 (dd, J = 5,5 et 4 Hz : 1H) ; 7,17 (dd, J = 4 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,38 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,40 (dd, J = 9 et 3 Hz : 1H) ; 7,62 (dd, J = 5,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (s large : 1H).

(3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle.

Dans un autoclave, on introduit 2,65 g de (4RS)-1-benzyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-pipéridine-3-ylidène acétate de méthyle, isomère Z, 45 cm³ d'éthanol absolu et 265 mg de palladium sur charbon à 10 %. Le mélange

réactionnel est agité sous 5 bars d'hydrogène à 22°C pendant 24 heures, puis, filtré sur supercel, rincé avec 5 fois 20 cm³ d'éthanol absolu. Les filtrats réunis sont concentrés sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 1,85 g de (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile incolore.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm).

de 1,10 à 1,80 (mt : 7H) ; de 1,90 à 2,30 (mt : 2H) ; de 2,35 à 2,60 (mt : 3H) ; de 2,65 à 2,95 (mt : 2H) ; 3,06 (mt : 2H) ; 3,55 et 3,56 (2s : 3H en totalité) ; 3,95 et 3,96 (2s : 3H en totalité) ; de 7,30 à 7,45 (mt : 2H) ; 7,96 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,70 (s large : 1H).

10 **(4RS)-1-benzyloxycarbonyl-4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-pipéridine-3-ylidène acétate de méthyle, isomère Z.**

Une solution de 5,8 g de (4RS)-4-allyl-1-benzyloxycarbonyl pipéridin-3-ylidène acétate de méthyle (isomère Z) dans 15 cm³ de tétrahydrofurane est ajoutée lentement, à une température voisine de 0°C, sous agitation et sous atmosphère inerte, à 45 cm³ d'une solution 0,5 M de 9-borabicyclo[3,3,1]nonane dans le tétrahydrofurane. Le mélange est ensuite ramené à une température voisine de 20°C, tandis que l'agitation est poursuivie pendant encore 4 heures. 5,5 g de 4-iodo-3-fluoro-6-méthoxy quinoléine en solution dans 100cm³ de tétrahydrofurane sont ajoutés, puis 11,2 g de phosphate de potassium tribasique, et enfin 386 mg de chlorure de palladium diphénylphosphinoferrocène. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 2 heures au reflux puis agité 48 heures à température ambiante. La suspension obtenue est filtrée. Le filtrat est concentré puis repris dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle. La solution obtenue est lavée par 2 fois 200 cm³ d'eau puis par 2 fois 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 15 g d'une huile que l'on purifie par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45μ ; diamètre 6 cm ; hauteur 38 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (85/15 en volumes en faisant un gradient jusqu'à 70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 200 cm³. Les fractions 31 à 34 sont réunies, puis concentrées. On obtient 4,7 g de (4RS)-1-benzyloxycarbonyl-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-pipéridine-3-ylidène acétate de méthyle (isomère Z), sous forme d'une huile incolore.

Spectre infra rouge (CCl_4): 3091; 3068; 3034; 1705; 1655; 1622; 1507; 1468; 1434; 1361; 1263; 1231; 1207; 1173; 1141; 1034; 909; 832 et 696 cm^{-1}

(4RS)-4-allyl-1-benzyloxycarbonyl pipéridin-3-ylidène acétate de méthyle, isomère Z.

5 Une solution contenant 16,3 g de (4RS)-4-allyl-1-benzyloxycarbonyl pipéridin-3-one dans 200 cm^3 de toluène est agitée au reflux avec du (triphenylphosphoranylidène) acétate de méthyle, sous atmosphère inerte, pendant 16 heures. Après refroidissement à environ 20°C , le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C , le résidu obtenu, solubilisé dans 50 cm^3 de dichlorométhane à chaud, est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote
10 de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 10 cm; hauteur 45 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm^3 . Les fractions 13 à 15 sont réunies, puis concentrées comme ci-dessus. On obtient 5,8 g de (4RS)-4-allyl-1-
15 benzyloxycarbonyl pipéridin-3-ylidène acétate de méthyle (isomère Z), sous forme d'une huile incolore.

Spectre infra rouge (CCl_4) : 3068; 3034; 2949; 2853; 1722; 1705; 1655; 1643; 1434; 1260; 1200; 1174; 1144; 993; 918 et 696 cm^{-1}

La (4RS)-4-allyl-1-benzyloxycarbonyl-piperidin-3-one peut être préparée selon
20 Takeuchi Y et coll. décrit dans Synthesis 1999, 10, 1814.

Exemple 2

Dichlorhydrate de l'acide (3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2-ylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétique.

Une solution de 70 mg de (3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-
25 méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thién-2-ylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétate d'éthyle, 1 cm^3 de dioxane et $0,3 \text{ cm}^3$ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N, est chauffée sous agitation à une température voisine de 60°C pendant 1 heure. Après concentration du mélange réactionnel sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C , le résidu obtenu est repris par 25 cm^3 d'eau et 10 cm^3 de
30 dichlorométhane. La phase aqueuse est décantée puis acidifiée par une coulée de $0,3 \text{ cm}^3$ d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est dissout par addition de 25 cm^3 de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 10 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C . Le

résidu obtenu est alors dissous à chaud dans 2 cm³ d'acétone. Sur cette solution obtenue, on coule 0,07 cm³ d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On concentre le mélange résultant sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient 72 mg du dichlorhydrate de l'acide (3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-pipéridine-3-
 5 acétique, sous forme d'une poudre de couleur blanche.

Spectre de R.M.N.¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ avec quelques gouttes de CD₃COOD d₄ à une température de 373K, δ en ppm) : de 1,20 à 2,00 (mt : 7H) ; de 2,00 à 2,60 (mt : 5H) ; de 2,75 à 3,20 (mt : 6H) ; 3,94 (s : 3H) ; 4,89 (t large, J = 7 Hz : 1H) ;
 10 7,07 (mt : 1H) ; 7,24 (mt : 1H) ; 7,37 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,60 (d large, J = 5 Hz : 1H) ; de 7,90 à 8,00 (mt : 2H) ; 8,62 (s large : 1H).

(3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle.

Une solution composée de 0,92 g de dichlorhydrate de (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-
 15 [3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, 0,85 cm³ de triéthylamine, 535 mg de 2-(2-bromoéthylthio)thiophène dans 30 cm³ de diméthylformamide anhydre est agitée pendant 4 heures 30 minutes à une température voisine de 60°C sous atmosphère inerte. On ajoute alors 0,3 cm³ de triéthylamine et on chauffe encore à 60°C sous atmosphère inerte pendant 15 heures.
 20 Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est jeté sur 100 cm³ d'eau et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 4 fois 15 cm³ d'eau puis par 2 fois 15 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu obtenu est purifié par
 25 chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45μ ; diamètre 1 cm; hauteur 40 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 20 cm³. On concentre les fractions 13 à 15. On obtient 70 mg de (3RS, 4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-3-(R,S)-hydroxy-
 30 propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur jaune.

Spectre infra rouge (CCl₄) : 3617; 2934; 2799; 2764; 1737; 1623; 1508; 1467; 1231; 1033; 1011; 834 et 698 cm⁻¹

Dichlorhydrate de (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle.

Une solution de 940 mg d'acide (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-
5 acétique dans 20 cm³ de méthanol est refroidie à une température voisine de -25°C, sous agitation et sous atmosphère inerte. A cette solution est ajoutée en 5 minutes 0,43 cm³ de chlorure de thionyle. Le mélange est ramené à une température voisine de 20°C, tandis que l'agitation est poursuivie pendant encore 1 heure 30 minutes. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite (5 kPa) à une température
10 voisine de 40°C puis on ajoute 30 cm³ de méthanol. On renouvelle cette série d'opérations 3 fois. On obtient 920 mg de dichlorhydrate de (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une meringue jaune.

Spectre infra rouge (KBr) : 3249; 1949; 2503; 2020; 1731; 1622; 1604; 1555; 1497;
15 1457; 1420; 1308; 1242; 1200; 1175; 1080; 1014; 872; 832 et 795 cm⁻¹

Acide (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-acétique.

Une solution de 1,16g de (3RS,4RS) et (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-3-propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-acétate de
20 méthyle, 100 cm³ de diméthylsulfoxyde anhydre et 25 cm³ de tert-butanol anhydre est agitée sous atmosphère inerte exempte d'eau à 20°C. On purge cette solution incolore avec de l'oxygène pur jusqu'à saturation du mélange réactionnel. On ajoute alors une solution contenant 685 mg de tert-butoxyde de potassium dans 8 cm³ de tert-butanol anhydre. L'oxygène est de nouveau introduit par barbotage pendant encore 3 heures
25 et 30 minutes sous forte agitation. La solution jaune obtenue est purgée à l'azote puis refroidie à 0°C. On ajoute ensuite 0,5 cm³ d'acide acétique pur dans 20 cm³ d'eau puis 200 cm³ d'éther. La phase organique est décantée, lavée par 7 fois 20 cm³ d'eau et par 3 fois 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une
30 température voisine de 40°C. On obtient une gomme que l'on reprend dans 20 cm³ d'éther. On concentre de nouveau dans les mêmes conditions que précédemment. On obtient 945 mg d'acide (3RS,4RS) et (3SR,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-acétique, sous forme d'une meringue blanche.

Spectre infra rouge (KBr) : 2973; 2932; 2864; 1693; 1668; 1623; 1510; 1468; 1429; 1366; 1232; 1166; 1030 et 831 cm^{-1}

Spectre infra rouge (CH_2Cl_2) : 3600; 2982; 2939; 2867; 1710; 1682; 1623; 1509; 1468; 1429; 1367; 1231; 1162; 1030; 909; 896 et 834 cm^{-1}

5 **(3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-3-propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-acétate de méthyle.**

Une solution de 1,85 g de (3RS,4RS) et (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, 0,7 cm^3 de triéthylamine et 40 cm^3 de dichlorométhane est refroidie, à une température voisine
10 de 0°C, sous agitation et sous atmosphère d'argon. A cette solution incolore est ajoutée en 20 minutes une solution de 1,16 g de di-tert-butylcarbonate dissous dans 40 cm^3 de dichlorométhane. Le mélange est ramené à une température voisine de 20°C, tandis que l'agitation est poursuivie pendant encore 10 heures. On ajoute alors au mélange réactionnel 200 cm^3 d'eau. La phase organique est décantée, lavée par
15 100 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient une huile que l'on purifie par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μ ; diamètre 2 cm; hauteur 20 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate
20 d'éthyle (70/30 en volumes) et en recueillant des fractions de 40 cm^3 . Les fractions 8 à 12 sont réunies, puis concentrées comme précédemment. On obtient 2,16 g de (3RS,4RS) et (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)-3-propyl]-1-(tert-butyloxycarbonyl)-pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile incolore.

25 Spectre infra rouge (CCl_4) 3006; 1740; 1695; 1622; 1507; 1468; 1428; 1366; 1231; 1166; 1034; 909 et 832 cm^{-1}

Exemple 3

Chlorhydrate de l'acide (3SR, 4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétique.

Une solution de 195 mg de (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, 2 cm^3 de dioxane
30 et 0,9 cm^3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N, est chauffée sous agitation à une température voisine de 60°C pendant 1 heure. Après concentration du mélange réactionnel sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C,

le résidu obtenu est repris par 20 cm³ d'eau et 10 cm³ d'éther. La phase aqueuse est décantée puis acidifiée par une addition de 0,9 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. Le précipité formé est dissout par 20 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée par 2 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le produit obtenu est alors agité dans 20 cm³ d'acétone. On coule sur cette solution une solution de 2 cm³ d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C puis on ajoute 5 cm³ d'acétone. On renouvelle cette opération 4 fois. On obtient 155 mg de chlorhydrate de l'acide (3SR,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétique, sous forme d'un solide de couleur blanc cassé.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : de 1,15 à 2,10 (mt : 8H) ; 2,10 (dd, J = 15 et 7,5 Hz : 1H) ; 2,47 (dd, J = 15 et 4 Hz : 1H) ; de 2,70 à 2,95 (mt : 2H) ; 3,07 (t large, J = 7 Hz : 2H) ; 3,20 (mt : 4H) ; 3,44 (mt : 2H) ; 3,96 (s : 3H) ; 7,11 (dd, J = 5,5 et 4 Hz : 1H) ; 7,32 (dd, J = 4 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,40 (mt : 1H) ; 7,41 (dd, J = 9 et 2,5 Hz : 1H) ; 7,72 (dd, J = 5,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,97 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 8,71 (s large : 1H) ; de 9,85 à 10,05 (mf : 1H).

(3SR,4RS)-4-[3-(3-Fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle.

Une suspension composée de 0,95 g de (3RS, 4RS) et (3SR, 4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, 0,7 g de carbonate de potassium, 0,68 g de 2-(2-bromoéthylthio)thiophène dans 40 cm³ de diméthylformamide est agitée pendant 16 heures à une température voisine de 60°C sous atmosphère inerte. Après refroidissement à environ 20°C, le mélange réactionnel est additionné sur 200 cm³ d'eau et 200 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée puis lavée par 5 fois 100 cm³ d'eau puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation obtenu est purifié par chromatographie, sous une pression d'azote de 50 kPa, sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45μ ; diamètre 2 cm; hauteur 40 cm), en éluant par un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle (68/32 en volumes) et en recueillant des fractions de 15 cm³. On concentre les fractions 33 à 36. On obtient 195 mg de (3SR, 4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-

méthoxyquinolin-4-yl) propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]-pipéridine-3-acétate de méthyle, sous forme d'une huile de couleur orange.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : de 1,00 à 1,80 (mt : 9H) ; 1,89 (t très large, $J = 10,5$ Hz : 1H) ; 2,07 (dd, $J = 15$ et $7,5$ Hz : 1H) ; de 2,35 à 2,55 (mt : 3H) ; de 2,65 à 2,80 (mt : 2H) ; 2,90 (t, $J = 7$ Hz : 2H) ; 3,05 (t large, $J = 6,5$ Hz : 2H) ; 3,56 (s : 3H) ; 3,95 (s : 3H) ; 7,04 (dd, $J = 5$ et $3,5$ Hz : 1H) ; 7,17 (dd, $J = 3,5$ et $1,5$ Hz : 1H) ; 7,37 (mt : 1H) ; 7,40 (dd, $J = 9$ et $2,5$ Hz : 1H) ; 7,60 (dd, $J = 5$ et $1,5$ Hz : 1H) ; 7,96 (d, $J = 9$ Hz : 1H) ; 8,69 (s large : 1H).

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention, le cas échéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

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

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

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

Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

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

- En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de quinolyl propyl pipéridine selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le
20 médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 750 mg et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour par voie orale ou entre 400 mg et 1,2 g par voie intraveineuse pour un adulte.

- 25 L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

EXEMPLE 1

On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

- dichlorhydrate de l'acide (3RS,4RS)-4-[3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(thiën-2-yl)thioéthyl]-pipéridine-3-acétique 125 mg
 - glucose qsp 5%
 - hydroxyde de sodium qsp pH = 4-4,5
 - eau ppi qsp 50 ml
- 30

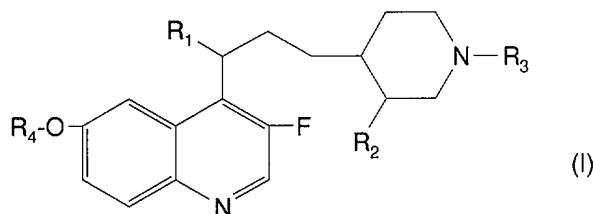
EXEMPLE 2

On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

- 5 • dichlorhydrate de l'acide (3RS,4RS)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(3-fluoro-6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]-pipéridine-3-acétique 125 mg
- glucose qsp 5 %
- hydroxyde de sodium qsp pH = 4-4,5
- 10 • eau ppi qsp 50 ml

REVENDICATIONS

1. Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale



5 pour lesquels :

R_1 est un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, hydroxyamino, alcoyloxyamino ou alcoyl alcoyloxy amino,

R_2 représente un radical carboxy, carboxyméthyle ou hydroxyméthyle,

10 R_3 représente un radical alcoyle (1 à 6 atomes de carbone) substitué par un radical phénylthio pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano ou amino], par un radical cycloalcoylthio dont la partie cyclique contient 3 à 7 chaînons, ou par un radical hétérocyclithio aromatique de
 15 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement lui même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano ou amino] ou R_3 représente un radical propargyle substitué par un radical phényle pouvant lui même porter 1 à 4 substituants [choisis parmi halogène,
 20 hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano ou amino], ou substitué par un radical cycloalcoyle contenant 3 à 7 chaînons ou substitué par un radical hétérocyclyle aromatique de 5 à 6 chaînons comprenant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement lui-même substitué [par halogène, hydroxy, alcoyle,
 25 alcoyloxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, oxo, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, cyano ou amino], et

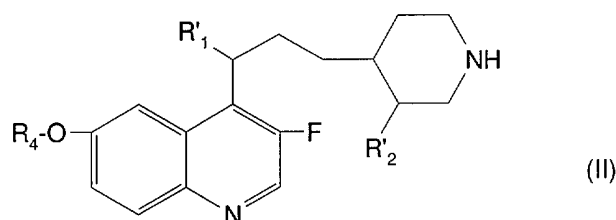
R_4 représente un radical alcoyle (contenant 1 à 6 atomes de carbone), alcényl- CH_2 - ou alcynyl- CH_2 - (dont les parties alcényle ou alcynyle contiennent 2 à 6 atomes de

carbone), cycloalcoyle ou cycloalcoyl alcoyle (dont la partie cycloalcoyle contient 3 à 8 atomes de carbone)

étant entendu que les radicaux et portions alcoyle sont en chaîne droite ou ramifiée et contiennent (sauf mention spéciale) 1 à 4 atomes de carbone

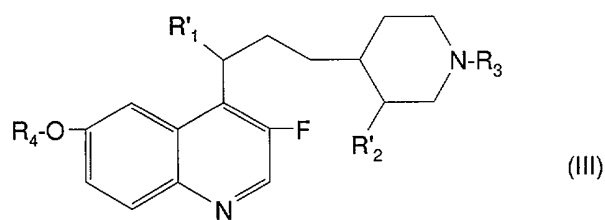
5 sous ses formes diastéréoisomères ou leurs mélanges et/ou sous ses formes cis ou trans, ainsi que ses sels.

2. Un procédé de préparation de dérivé de quinolyl propyl pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense la chaîne R₃ définie dans la revendication 1, sur le dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



10

dans laquelle R₄ est défini comme dans la revendication 1, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy et R₂ représente un radical carboxy ou carboxyméthyle protégé, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



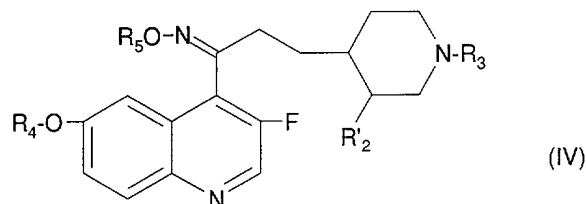
15

pour lequel R₁, R₂ et R₄ sont définis comme ci-dessus et R₃ est défini comme dans la revendication 1,

puis, le cas échéant, met en oeuvre l'halogénéation du dérivé pour lequel R₁ est un radical hydroxy, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine pour lequel R₁ est un atome d'halogène,

20

ou bien, transforme le radical hydroxy en un radical oxo, puis en un radical hydroxyimino ou alcoyloxyimino, selon les méthodes connues, pour obtenir un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



5 pour lequel R₂ est défini comme ci-dessus, R₃ et R₄ sont définis comme dans la revendication 1, et R₅ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, et réduit le dérivé de formule générale (IV) pour lequel R₅ est un atome d'hydrogène en amine, et éventuellement transforme en une amine monoalcoylée ou dialcoylée, ou
 10 éventuellement de la réduit le dérivé de formule générale (IV) pour lequel R₅ est un atome d'hydrogène en hydroxylamine, ou le dérivé de formule générale (IV) pour lequel R₅ est un radical alcoyle en alcoyloxyamine, puis, le cas échéant, pour obtenir le dérivé pour lequel R₁ est alcoyl alcoyloxy amino, transforme le dérivé obtenu pour lequel R₁ est alcoyloxyamino, par alcoylation,

15 et/ou le cas échéant réduit le radical carboxy protégé R₂ en un radical hydroxyméthyle selon les méthodes connues,

puis éventuellement sépare les diastéréoisomères, sépare les formes cis et trans, élimine le cas échéant le radical protecteur d'acide, et/ou transforme le produit obtenu en un sel.

20 3. Un procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la condensation de la chaîne R₃ sur la pipéridine s'effectue par action d'un dérivé de formule générale :

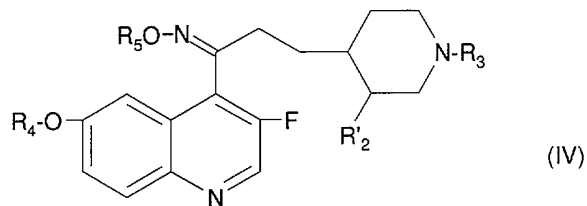


dans laquelle R₃ est défini comme dans la revendication 1 et X représente un atome d'halogène, un radical méthylsulfonyloxy, un radical trifluorométhylsulfonyloxy ou p.toluènesulfonyloxy.

25 4. Un procédé selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que lorsque R₃ représente propargyle substitué par phényle, cycloalcoyle ou hétérocyclyle, la

réaction s'effectue de préférence par condensation d'un halogénure de propargyle, puis substitution de la chaîne par un radical phényle, cycloalcoyle ou hétérocyclyle.

5. Un dérivé de quinolyl propyl pipéridine de formule générale :



- 5 dans laquelle R'₂ est défini comme dans la revendication 2, R₃ et R₄ sont définis comme dans la revendication 1, et R₅ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle.
6. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un dérivé selon la revendication 1, à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.
- 10

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 603924
FR 0103374

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		
Y,D	WO 00 43383 A (DAVIES DAVID THOMAS ;HENRY CAROLINE JOAN (GB); PEARSON NEIL DAVID) 27 juillet 2000 (2000-07-27) * le document en entier * -----	1-6	C07D401/06 A61K31/454
Y,D	WO 99 37635 A (COATES WILLIAM JOHN ;MASTERS PHILIP JOHN (GB); WARRACK JULIE DOROT) 29 juillet 1999 (1999-07-29) * le document en entier * -----	1-6	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D A61K A61P
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		13 novembre 2001	Frelon, D
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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		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	

1

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0103374 FA 603924**

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 13-11-2001
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 0043383 A	27-07-2000	AU 2437900 A	07-08-2000
		WO 0043383 A1	27-07-2000
		EP 1144404 A1	17-10-2001

WO 9937635 A	29-07-1999	AU 2717899 A	09-08-1999
		WO 9937635 A1	29-07-1999
		EP 1051413 A1	15-11-2000

EPO FORM P0465