



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.³: C 07 D 211/58
A 61 K 31/445

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



FASCICULE DU BREVET A5

11

628 886

21 Numéro de la demande: 13839/77

73 Titulaire(s):
Anphar S.A., Madrid (ES)

22 Date de dépôt: 01.01.1978
Dates déterminantes pour le rang:
16.11.76; 14.11.77 (art. 144 al. 2 LBI)

72 Inventeur(s):
Dr. José Prieto Soto, Barcelona (ES)
Dr. José Boix Iglesias, Barcelona (ES)
Dr. Armando Vega Noverola, Barcelona (ES)
Dr. Robert Geoffrey William Spickett, Barcelona (ES)
Dr. Jacinto Moragues Mauri, Barcelona (ES)

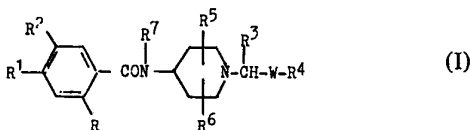
24 Brevet délivré le: 31.03.1982

45 Fascicule du brevet
publié le: 31.03.1982

74 Mandataire:
Pierre Ardin & Cie, Genève

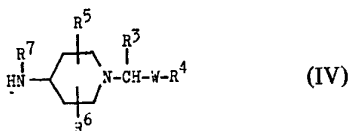
54 Dérivé de la pipéridine.

57 Le dérivé de la pipéridine de formule :

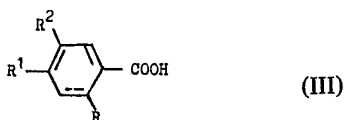


Le dérivé de la pipéridine de formule (I) constitue l'ingrédient actif de compositions pharmaceutiques destinées à s'opposer aux effets de la dopamine et à stimuler des mécanismes sérotoninergiques.

dans laquelle les divers symboles sont définis à la revendication 1, est obtenu par réaction d'un dérivé de l'acide benzoïque de formule :

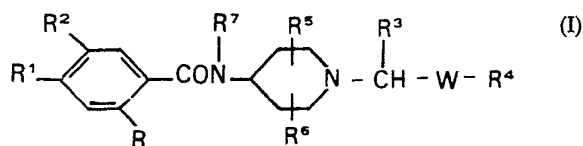


avec un dérivé de pipéridine de formule :



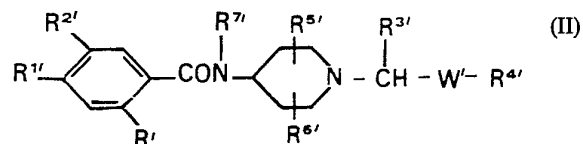
REVENDICATIONS

1. Dérivé de la pipéridine, thérapeutiquement actif, caractérisé en ce qu'il est de formule générale:



dans laquelle R représente un atome d'halogène ou un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, alcynoxy inférieur ou aralcoyloxy, ou un groupe acyloxy inférieur dans lequel la fraction acyle est dérivée d'un acide carboxylique; R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur ou un groupe acylamino inférieur dans lequel la fraction acyle est dérivée d'un acide carboxylique, et R² représente un groupe nitro ou trifluorométhyle ou un groupe thioalcoyle inférieur, ou bien R¹ et R² forment ensemble un groupe triazoïque; R³ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur ou alcényle inférieur ou un groupe cycloalcoyle ou cycloalcényle présentant de 3 à 7 atomes de carbone dans le noyau, ou un groupe phényle; R⁴ représente un groupe cycloalcényle ayant de 3 à 7 atomes de carbone dans le noyau, substitué au choix par un groupe alcoyle inférieur ou alcényle inférieur; R⁵, R⁶ et R⁷ représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, alcényle inférieur ou benzyle, et W représente une liaison simple ou un groupe alcoylène ou alcénylène inférieur, ainsi que les sels d'addition d'acide et sels d'ammonium quaternaire pharmacologiquement acceptables de ce dérivé et, dans le cas où R est un groupe hydroxy, les sels de métaux alcalins et alcalino-terreux dudit dérivé.

2. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule générale:



dans laquelle R' représente un atome d'halogène ou un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, allyloxy, propargyloxy, acétoxy ou benzyl-oxy; R^{1'} représente un atome d'hydrogène, un groupe amino ou un groupe acylamino inférieur dans lequel la fraction acyle est dérivée d'un acide carboxylique, et R^{2'} représente un groupe nitro ou thiométhyle, ou R^{1'} et R^{2'} forment ensemble un groupe triazoïque; R^{3'} représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur; R^{4'} représente un groupe cyclohexényle ou cyclohexadiényle substitué au choix par un groupe alcoyle inférieur; R^{5'}, R^{6'} et R^{7'} représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur, et W' représente une simple liaison ou un groupe méthylène, ainsi que les sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables de ce dérivé.

3. Dérivé de la pipéridine selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que W ou W' représente une liaison simple.

4. Dérivé de la pipéridine selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que R^{4'} représente le groupe cyclohexa-1,4-diényle substitué au choix par un groupe alcoyle inférieur.

5. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 2, caractérisé en ce que R' représente un groupe alcoxy inférieur, allyloxy ou propargyloxy, R^{1'} représente un groupe amino, R^{2'} représente un groupe nitro, R^{3'} représente un atome d'hydrogène, R^{4'} représente un groupe cyclohexa-3-ényle ou cyclohexa-1,4-diényle substitué au choix par un groupe méthyle, R^{5'}, R^{6'} et R^{7'} représentent chacun un atome d'hydrogène et W' représente une liaison simple ou un groupe méthylène, ainsi que les sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables de ce dérivé.

6. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 5, caractérisé en ce que R' représente le groupe méthoxy ou éthoxy.

7. Dérivé de la pipéridine selon l'une des revendications 5 ou 6, caractérisé en ce que W représente une liaison simple.

8. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide.

9. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: N-[1-(2-cyclohexa-1',4'-diényléthyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide.

10. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-éthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide.

11. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: N-[1-(4-méthylcyclohexa-1,4-diényl)méthylpipéride-4-yl]-2-éthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide.

12. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: N-[1-(4-méthylcyclohexa-1,4-diényl)méthylpipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide.

13. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide.

14. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-amino-5-nitrobenzamide.

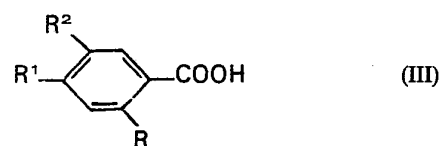
15. Dérivé de la pipéridine selon l'une des revendications 8 à 14, caractérisé en ce qu'il est salifié par un acide pharmacologiquement acceptable.

16. Dérivé de la pipéridine selon l'une des revendications 8 à 14, caractérisé en ce qu'il est sous forme d'un sel d'ammonium quaternaire pharmacologiquement acceptable.

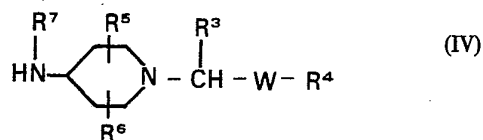
17. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 14, caractérisé en ce qu'il est salifié par un métal alcalin ou un métal alcalino-terreux pharmacologiquement acceptable.

18. Dérivé de la pipéridine selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est de formule: iodure de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide méthyle.

19. Procédé de préparation du dérivé de la pipéridine selon la revendication 1 ou d'un sel d'ammonium quaternaire de ce dernier, caractérisé en ce qu'on fait réagir un dérivé réactif d'un acide benzoïque de formule générale:



dans laquelle R, R¹ et R² sont définis comme dans la revendication 1 avec un dérivé de pipéridine de formule générale:



dans laquelle les divers symboles sont définis comme dans la revendication 1.

20. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce qu'on utilise comme dérivé actif un halogénure, un alcoylester, un anhydride ou un anhydride mixte de l'acide benzoïque.

21. Procédé selon l'une des revendications 19 ou 20, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction en présence d'un solvant organique inerte, à une température comprise entre -5 et 120°C.

22. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce qu'on fait réagir un acide benzoïque de formule générale (III), avec un dérivé de pipéridine de formule générale (IV), en présence d'un agent déshydratant dans un solvant organique inerte, à une température comprise entre 20 et 110°C.

23. Procédé selon la revendication 19 pour la préparation d'un dérivé de pipéridine de formule générale (I), dans laquelle R représente un groupe hydroxy, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé obtenu correspondant à cette formule, mais dans laquelle R est un groupe méthoxy, avec du tribromure de bore ou du trichlorure d'aluminium, en utilisant du chlorure de méthylène ou du benzène comme solvant, à une température comprise entre 20 et 80°C, afin de transformer le groupe méthoxy en hydroxy.

24. Procédé selon la revendication 19 pour la préparation d'un dérivé de pipéridine de formule générale (I), dans laquelle R est un groupe hydroxy, caractérisé en ce qu'on soumet un composé obtenu correspondant à cette formule où R représente un groupe acyloxy, à l'hydrolyse acide ou alcaline avec de l'acide chlorhydrique dilué ou de l'hydroxyde de sodium ou de l'hydroxyde de potassium en solution alcoolique aqueuse, à une température comprise entre 20 et 90°C.

25. Procédé selon l'une des revendications 19 à 22 pour la préparation d'un dérivé de pipéridine de formule générale (I), dans laquelle R¹ représente un groupe amino, caractérisé en ce que le groupe amino du réactif acide benzoïque de formule générale (III) est protégé par un groupe acyle, et en ce qu'après réaction avec le dérivé de pipéridine de formule générale (IV), le groupe de protection acyle du produit intermédiaire N-acylé est éliminé par hydrolyse acide ou alcaline pour donner un composé correspondant ayant la formule générale (I) où R¹ représente un groupe amino.

26. Procédé selon l'une des revendications 19 à 25, caractérisé en ce qu'on transforme un dérivé de pipéridine de formule générale (I) en un sel d'addition d'acide pharmacologiquement acceptable.

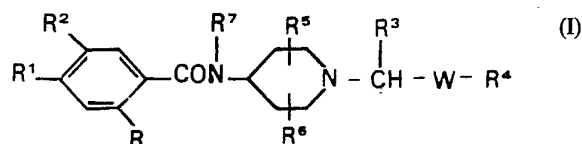
27. Procédé selon l'une des revendications 19 à 25, caractérisé en ce qu'on effectue la transformation d'un dérivé de pipéridine de formule générale (I), où R représente un groupe hydroxy, en un sel de métal alcalin ou de métal alcalino-terreux.

28. Procédé selon la revendication 19, caractérisé en ce qu'on effectue la transformation d'un dérivé de pipéridine de formule générale (I) obtenu en un sel d'ammonium quaternaire pharmacologiquement acceptable.

29. Utilisation du dérivé de pipéridine de formule (I), d'un sel d'addition d'acide, d'un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux ou d'un sel d'ammonium quaternaire pharmacologiquement acceptable de ce dérivé selon la revendication 1, comme ingrédient actif, associé à un véhicule ou à un diluant pharmacologiquement acceptable dans une composition pharmaceutique.

L'invention se rapporte à un dérivé de la pipéridine à usage thérapeutique, à son procédé de préparation, ainsi qu'à son utilisation dans une composition pharmaceutique.

Le nouveau dérivé de la pipéridine selon l'invention est caractérisé en ce qu'il est de formule générale suivante:

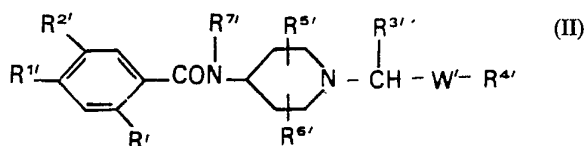


dans laquelle R représente un atome d'halogène, ou un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, alcynyloxy inférieur, ou aralcoyloxy, ou un groupe acyloxy inférieur, dans lequel la fraction acyle est dérivée d'un acide carboxylique; R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino, alcoylamino inférieur, dialcoylamino inférieur ou un groupe acylamino inférieur, dans lequel la fraction acyle est dérivée d'un acide carboxylique et R² représente un groupe nitro ou trifluorométhyle ou thioalcoyle inférieur, ou bien R¹ et R² forment ensemble un groupe triazoïque;

R³ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur ou alcényle inférieur ou un groupe cycloalcoyle ou cycloalcényle présentant de 3 à 7 atomes de carbone dans le noyau, ou un groupe phényle; R⁴ représente un groupe cycloalcényle ayant de 3 à 7 atomes de carbone dans le noyau substitué au choix par un groupe alcoyle inférieur ou alcényle inférieur; R⁵, R⁶ et R⁷ représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur, alcényle inférieur ou benzyle, et W représente une liaison simple ou un groupe alcoylène ou alcénylène inférieur, ainsi que les sels d'addition d'acide et sels d'ammonium quaternaire pharmacologiquement acceptables de ce dérivé et, dans le cas où R est un groupe hydroxy, les sels de métaux alcalins et alcalino-terreux dudit dérivé.

La désignation inférieur utilisée présentement pour les groupes alcoxy, alcényloxy, alcynyloxy, alcoyle, alcényle, alcoylène, alcénylène, thioalcoyle, acyle, acyloxy et alcanoyle, signifie que le groupe en question renferme au plus 6 atomes de carbone. Il est bien entendu que les groupes cycloalcényles dans les définitions de R³ et R⁴ peuvent avoir une, deux ou trois doubles liaisons, comme approprié pour le nombre d'atomes de carbone dans le noyau. Les groupes cycloalcényles peuvent, par exemple, être des groupes cyclopentényle, cyclohexényle et cycloheptényle avec une double liaison, cyclohexadiényle (de préférence cyclohexa-1,4-diényle substitué au choix par un groupe alcoyle inférieur) et cycloheptatriényle.

Des composés préférés de formule générale I sont ceux ayant la formule plus spécifique

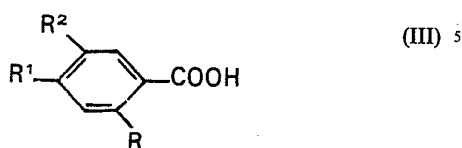


dans laquelle R' représente un atome d'halogène (de préférence le chlore) ou un groupe hydroxy, alcoxy inférieur (de préférence méthoxy ou éthoxy), un groupe allyloxy, propargyloxy, acétoxy ou benzyloxy; R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe amino ou un groupe acylamino inférieur dans lequel la fraction acyle est dérivée d'un acide carboxylique (de préférence acétamido) et R² représente un groupe nitro ou thiométhyle, ou bien R¹ et R² forment ensemble un groupe triazoïque; R³ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur (de préférence méthyle); R⁴ représente un groupe cyclohexényle (de préférence cyclohexa-3-ényle) ou un groupe cyclohexadiényle (de préférence cyclohexa-1,4-diényle) substitué au choix par un alcoyle inférieur (de préférence un groupe méthyle); R⁵, R⁶ et R⁷ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur (de préférence méthyle ou éthyle), et W' représente un groupe méthylène ou, de préférence, une liaison simple, ainsi que les sels d'addition acide pharmacologiquement acceptables de ces composés.

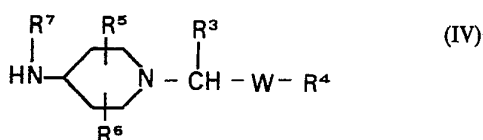
Des composés d'une importance remarquable sont ceux de formule générale II dans laquelle R' représente un groupe alcoxy inférieur (de préférence méthoxy ou éthoxy), allyloxy ou propargyloxy, R¹ représente un groupe amino, R² représente un groupe nitro, R³ est un atome d'hydrogène, R⁴ un groupe cyclohex-3-ényle ou, de préférence, un groupe cyclohexa-1,4-diényle substitué au choix par un groupe méthyle; R⁵, R⁶ et R⁷ représentent chacun un atome d'hydrogène et W représente un groupe méthylène ou, de préférence, une simple liaison.

Des composés particulièrement préférés de l'invention sont: le N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, le N-[1-(2-cyclohexa-1',4'-diényléthyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, le N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-éthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, le N-[1-(4-méthylcyclohexa-1,4-diényl)méthylpipéride-4-yl]-2-éthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide et le N-[1-(4-méthylcyclohexa-1,4-diényl)méthylpipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide et leurs sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation du dérivé de pipéridine susdit, caractérisé en ce qu'on fait réagir un dérivé réactif d'un acide benzoïque de formule générale:



dans laquelle R, R¹ et R² sont définis comme précédemment avec un dérivé de pipéridine de formule générale:



dans laquelle les divers symboles sont définis comme précédemment. Le dérivé réactif dudit acide benzoïque peut être un halogénure (de préférence un chlorure), un alcoylester (de préférence un méthylester), un anhydride ou un anhydride mixte.

La réaction s'effectue de préférence en présence d'un solvant organique inerte, par exemple benzène, toluène, chloroforme, tétrahydrofurane, N,N-diméthylformamide ou dioxane, à une température comprise entre -5 et 120°C.

Les halogénures des acides benzoïques de formule générale III peuvent être préparés en faisant réagir l'acide avec le chlorure de thionyle ou un halogénure de phosphore en présence d'un solvant organique inerte tel que benzène, toluène ou hydrocarbure halogéné. Des anhydrides mixtes des acides benzoïques de formule générale III peuvent être préparés en faisant réagir l'acide avec, par exemple, un chloroformiate d'alcoyle en présence d'une base organique azotée, par exemple la triéthylamine, dans un solvant inerte, par exemple tétrahydrofurane, N,N-diméthylformamide ou chlorure de méthylène et à une température comprise entre -20 et +25°C. Des esters et des anhydrides des acides benzoïques de formule III, pouvant être employés comme produits de départ dans le processus précité, peuvent être préparés à partir des acides benzoïques suivant des méthodes connues.

Les dérivés de pipéridine de formule générale IV, dans laquelle R⁷ est un atome d'hydrogène, peuvent être préparés par réduction des 4-pipéridone-oximes correspondantes avec l'hydrure de lithium/aluminium en présence de diéthyléther ou de tétrahydrofurane. Les dérivés de pipéridine de formule générale IV, où R³ et/ou R⁴ sont un groupe cyclohexadiényle, peuvent être préparés à partir des composés correspondants de formule générale IV, dans laquelle R³ et/ou R⁴ sont un groupe phényle, par réduction avec le lithium dans l'ammoniac liquide ou dans une alcoylamine inférieure. Les dérivés de pipéridine de formule générale IV dans laquelle R⁷ est un groupe alcoyle inférieur, alcényle inférieur ou benzyle, peuvent être préparés à partir des composés substitués N-acylés correspondants par réduction du groupe carbonyle en méthylène, en utilisant l'hydrure de lithium/aluminium.

D'autres dérivés de pipéridine de formule générale IV peuvent être préparés par des méthodes connues.

Les dérivés de pipéridine de formule générale I peuvent également être préparés, par réaction directe d'un acide benzoïque de formule générale III avec un dérivé de pipéridine de formule générale IV, en présence d'un agent déshydratant approprié. De tels agents sont: le tétrachlorure de silicium, un mono-, di- ou trialcoylsilylchlorure, le tétrachlorure de titane, le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, le chlorure de thionyle, l'anhydride sulfurique dans le sulfoxyde de diméthyle, le chlorure de toluène-p-sulfonyle, l'acétone diméthylacétal ou un agent polymère déshydratant. La réaction s'effectue dans un solvant organique inerte, par exemple chlorure de méthylène, acétone, pyridine, acétate d'éthyle ou dioxane, à une température comprise entre 20 et 110°C.

Les dérivés de pipéridine de formule générale I, où R représente un groupe hydroxy, peuvent être préparés, également, à partir des dérivés O-méthylés correspondants de formule générale I (où R représente un groupe méthoxy), en faisant réagir ces composés avec du tribromure de bore ou du trichlorure d'aluminium, en utilisant le chlorure de méthylène ou le benzène comme solvant, à une température comprise entre 20 et 80°C. Les composés O-méthylés employés comme produits de départ dans ce procédé peuvent être préparés suivant les méthodes précédemment décrites en utilisant des produits de départ dans lesquels R représente un groupe méthoxy.

Les dérivés de pipéridine de formule générale I, où R représente un groupe hydroxy, peuvent également être préparés à partir des dérivés O-acylés correspondants de formule générale I, où R représente un groupe acyloxy. Dans ce cas, les dérivés O-acylés sont hydrolysés par l'acide chlorhydrique dilué ou par l'hydroxyde de sodium ou de potassium en solution aqueuse alcoolique, à une température comprise entre 20 et 90°C.

Dans la préparation des composés de formule générale I, dans laquelle R¹ représente un groupe amino, il est parfois conseillé d'utiliser comme produits de départ des composés correspondants dans lesquels le groupe amino est protégé par un groupe acyle, ce groupe acyle de protection étant de préférence un groupe acétyle, chloroacétyle, trifluoroacétyle ou phthaloyle. Après la réaction, les produits intermédiaires N-acylés sont soumis à l'hydrolyse acide ou alcaline, en vue de fournir les composés correspondants de formule générale I, où R¹ représente un groupe aminé. L'hydrolyse acide des composés N-acylés peut se faire par chauffage avec l'acide chlorhydrique dilué, de préférence au point d'ébullition du mélange réactionnel, tandis que l'hydrolyse alcaline se fait de préférence à une température comprise entre 20 et 90°C, avec l'hydroxyde de sodium ou de potassium en solution alcoolique aqueuse.

Les dérivés de la pipéridine, de formule générale I, présentent, comme propriétés pharmacologiques principales, la faculté de s'opposer aux effets de la dopamine ou des agents dopaminergiques d'origine endogène ou exogène, et de provoquer la stimulation des mécanismes sérotoninergiques. Dans le cas où le contrôle homéostatique est un équilibre entre les mécanismes dopaminergiques et sérotoninergiques, ces deux actions sont synergiques, et la contribution précise de chacune d'elles dans la réponse finale biologique est difficile à déterminer. Sous forme groupée, ces composés ont présenté des activités que l'on peut considérer comme favorables, dans le traitement de divers dysfonctionnements cérébraux, de l'obésité et de troubles gastro-intestinaux chez les mammifères, y compris l'homme. Leurs propriétés caractéristiques manifestées chez les animaux expérimentaux sont: l'antagonisme des effets des agents dopaminergiques tels que l'apomorphine, l'induction de catatonie, la production d'anesthésie locale, la stimulation du transit gastro-intestinal et l'induction d'effets à la fois spasmogéniques et spasmolytiques sur les muscles lisses, conformément au tonus initial de repos.

Toutefois, du fait que dans les séries antidopaminergiques, les propriétés sérotoninergiques et d'anesthésie locale n'agissent pas nécessairement en parallèle, les applications cliniques des divers dérivés peuvent être bien différentes. Sous forme groupée, ces composés peuvent être utilisés dans le traitement d'une variété d'états affectant le système nerveux central, tels que psychose aiguë et chronique, psychose maniaque, schizophrénie, troubles sérieux du comportement, états dépressifs non mélancoliques et migraines, et sont efficaces dans le traitement de nausées et de vomissements d'origines diverses, provenant par exemple de troubles gastro-intestinaux, insuffisances cardiaques congestives, états postopératoires, etc., ainsi que dans le traitement d'autres troubles gastro-intestinaux tels que dyspepsie, flatulences, insuffisances biliaires, hernies hiatales, ulcères peptiques, reflux œsophagite, gastrite, duodénite et cholélithiase. Ces composés peuvent être également utilisés dans le traitement de l'obésité et des états associés où l'administration d'un agent supprimant l'appétit est autorisée.

Pour les utilisations thérapeutiques, les composés de formule générale I peuvent être employés sous forme de sels d'addition

d'acides minéraux ou organiques biologiquement et pharmaceutiquement acceptables, tels que sulfates, hydrohalogénures (par exemple chlorhydrates), phosphates, alcanesulfonates inférieurs, arylsulfonates et sels des acides aliphatiques ou aromatiques de 1 à 20 atomes de carbone pouvant renfermer une ou plusieurs doubles liaisons ou d'autres groupements fonctionnels tels que hydroxy, alcoxy inférieur, amino ou céto, par exemple des fumarates.

les dérivés de pipéridine de formule générale I, dans laquelle R représente un groupe hydroxy, peuvent également former des sels pharmacologiquement acceptables avec des métaux alcalins ou alcalino-terreux, ces sels étant obtenus en faisant réagir les dérivés de formule I, où R est un groupe hydroxy, avec un carbonate ou un hydroxyde de métal alcalin ou alcalino-terreux, en utilisant l'eau, le méthanol ou l'éthanol comme solvant à une température comprise entre 40 et 100° C.

Ces composés peuvent également être employés à des fins thérapeutiques sous la forme de sels d'ammonium quaternaire pharmacologiquement acceptables, tels que les sels formés par réaction des composés de formule générale I, avec des sulfates ou des halogénures d'alcoyle inférieur.

Les sels d'addition d'acides et les sels d'ammonium quaternaire de formule générale I peuvent être préparés suivant des méthodes connues.

L'invention a également pour objet l'utilisation, dans une composition pharmaceutique, du dérivé de la pipéridine de formule I ou d'un sel d'addition d'acide, d'un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux ou d'un sel d'ammonium quaternaire pharmacologiquement acceptable de ce dérivé comme ingrédient actif, associé à un véhicule ou à un diluant pharmaceutiquement acceptable. De préférence, les compositions sont préparées sous une forme appropriée pour l'administration orale, topique, percutanée ou parentérale.

Les véhicules ou diluants pharmaceutiquement acceptables qui sont mélangés avec le ou les composés actifs, ou les sels de ces composés, en vue de former les compositions de l'invention sont bien connus en eux-mêmes et les excipients utilisés sont fonction entre autres de la méthode appliquée pour l'administration desdites compositions. Ces compositions sont de préférence adaptées pour l'administration *per os*. Dans ce cas, les compositions pour l'administration orale peuvent se présenter sous forme de comprimés, capsules, pastilles ou granulés effervescents, ou de préparations liquides telles que mélanges, élixirs, sirops ou suspensions renfermant toutes un ou plusieurs composés de l'invention; ces préparations peuvent être obtenues suivant des méthodes bien connues dans la technique.

Les diluants pouvant être utilisés dans la préparation de ces compositions comprennent des diluants liquides et solides qui sont compatibles avec l'ingrédient actif, conjointement avec des agents colorants ou aromatisants, si on le désire. Les comprimés ou capsules peuvent renfermer avantageusement 0,1 à 20 mg et, de préférence, 0,1 à 5 mg d'ingrédient actif ou la quantité équivalente d'un sel d'addition d'acide, de métal alcalin ou alcalino-terreux ou d'ammonium quaternaire de ces compositions.

Les compositions liquides adaptées pour l'emploi par voie orale peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions. Les solutions peuvent être des solutions aqueuses d'un sel soluble ou d'un autre dérivé du composé actif associé avec, par exemple, du sucre pour former un sirop. Les suspensions peuvent renfermer un composé actif insoluble selon l'invention ou un sel d'addition d'acide, un sel de métal alcalin ou alcalino-terreux ou un sel d'ammonium quaternaire de ce composé associé avec de l'eau, conjointement avec un agent de mise en suspension ou un agent aromatisant.

Les compositions pour injection parentérale peuvent être préparées à partir des sels solubles, lesquels peuvent être lyophilisés ou non et dissous dans l'eau ou dans un fluide approprié pour injection parentérale.

Les composés peuvent être mélangés avec d'autres agents actifs antiacides et antiulcères (à l'exclusion d'agents anticholinergiques)

pour l'usage par voie orale ou, dans des cas appropriés, par voie parentérale.

Les dosages utilisés pour des indications gastro-intestinales et pour des effets tranquillisants et antiémétiques semblent se situer entre 0,5 et 50 mg/d.

Les exemples suivants illustrent le procédé de la préparation du dérivé de la pipéridine selon l'invention.

Exemple 1:

10 A une solution d'acide 2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzoïque (4,2 g; 0,02 mol) dans le N,N-diméthylformamide (400 ml), on ajoute une solution de triéthylamine (2,78 ml; 0,02 mol) dans le N,N-diméthylformamide (5 ml). On refroidit le mélange à -5 à -10° C et l'on ajoute une solution de chloroformiate d'éthyle (2,2 g; 0,02 mol) dans le tétrahydrofurane (5 ml). Le mélange réactionnel est agité à la même température pendant 2 h, puis on ajoute une solution de 1-cyclohexa-1',4'-diénylméthyl-4-aminopipéridine (3,84 g; 0,02 mol) dans le tétrahydrofurane (15 ml). Après agitation pendant 1 h à -5 à -10° C, la température est ramenée à la température ambiante au cours d'une nuit. On élimine le solvant sous vide et le résidu est versé dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. Le produit solide obtenu est extrait à épuisement avec du chlorure de méthylène, les couches organiques sont lavées avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, puis avec de l'eau, séchées (Na₂SO₄), et le solvant est éliminé sous vide. On obtient le N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide (4,7 g) que l'on transforme en son chlorhydrate par traitement avec une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol; le chlorhydrate fond à 192-194° C (déc.).

15 Les dérivés suivants sont préparés d'une façon similaire: le N-[1-(1-cyclohexa-1',4'-diényléthyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 219-221° C; le N-méthyl-N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 205-207° C (déc.); le N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 184-186° C; le N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4,5-azimidobenzamide, dont le fumarate fond à 178-180° C (déc.); le N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 161-163° C; le N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-éthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 212-214° C (déc.); le N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-allyloxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 198-200° C (déc.); le N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-propargyloxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 198-200° C (déc.); le N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-chloro-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 201-203° C (déc.); le fumarate de bis[N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-benzyloxy-5-méthylthiobenzamide], p.f. 154-156° C; le N-(1-cyclohexa-3'-énylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 201-203° C; le N-(1-cyclohexa-3'-énylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 204-206° C (déc.); le N-(1-cyclohexa-3'-énylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 220-222° C; le N-[1-(4-méthylcyclohexa-1,4-diényl)méthylpipéride-4-yl]-2-chloro-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 219-221° C (déc.); le fumarate de bis{N-[1-(4-méthylcyclohexa-1,4-diényl)méthylpipéride-4-yl]-2-allyloxy-4-amino-5-nitrobenzamide}, p.f. 197-199° C (déc.); le N-[1-(4-méthylcyclohexa-1,4-diényl)méthylpipéride-4-yl]-2-éthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 220-222° C (déc.);

le N-[1-(4-méthylcyclohexa-1,4-diényl)méthylpipéride-4-yl]-2-méthoxy-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 148-150° C; le N-[1-(4-méthylcyclohexa-1,4-diényl)méthylpipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 225-227° C (déc.);

le N-[1-(4-méthylcyclohexa-1,4-diényl)méthylpipéride-4-yl]-2-propargyloxy-4-amino-5-nitrobenzamide, p.f. 185-187° C; le N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 233-235° C (déc.);

le N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-acétoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, p.f. 218-220° C (déc.);

le N-[1-(2-cyclohexa-1',4'-diényléthyl)pipéride-4-yl]-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, p.f. 215-217° C;

le N-[1-(2-cyclohexa-1',4'-diényléthyl)pipéride-4-yl]-2-éthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, p.f. 200-202° C;

le N-[1-(2-cyclohexa-1',4'-diényléthyl)pipéride-4-yl]-2-propargyloxy-4-amino-5-nitrobenzamide, p.f. 163-165° C;

le N-(1-cyclohexa-3'-énylméthylpipéride-4-yl)-2-allyloxy-4-amino-5-nitrobenzamide, p.f. 190-192° C;

le N-(1-cyclohexa-3'-énylméthylpipéride-4-yl)-2-éthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 227-229° C (déc.);

le N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthyl-3-méthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, dont le fumarate fond à 192-194° C (déc.), et

le N-éthyl-N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-5-nitrobenzamide, dont le chlorhydrate fond à 232-234° C (déc.).

Les fumarates précédemment mentionnés sont obtenus par addition d'acide fumarique en quantité stœchiométrique à une solution éthanolique chaude à base de pipéridine. La solution chaude obtenue est refroidie et le fumarate est cristallisé.

Exemple 2:

On fait bouillir au reflux pendant 3 h, un mélange de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-acétoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide (3,5 g; 0,007 mol) (préparé suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1), d'hydroxyde de sodium (0,75 g; 0,0155 mol), d'eau (65 ml) et d'éthanol (35 ml). On dilue ensuite le mélange avec de l'eau, on neutralise par l'acide chlorhydrique, on sépare le solide par filtration, on lave à l'eau, puis au diéthyléther, ce qui fournit 2,6 g de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide, p.f. 215-217° C (déc.).

Exemple 3:

On fait bouillir au reflux pendant 3 h, un mélange de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide (2,1 g; 0,0050 mol) (préparé comme décrit dans l'exemple 2), d'hydroxyde de sodium (0,40 g; 0,01 mol), d'eau (50 ml) et d'éthanol (25 ml). On dilue ensuite le mélange avec de l'eau, on neutralise par l'acide chlorhydrique dilué et l'on recueille le précipité par filtration. Ce précipité est lavé à l'eau, puis avec le diéthyléther, ce qui fournit 1,8 g de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-amino-5-nitrobenzamide. Ce composé est traité par l'acide fumarique selon le processus décrit à la fin de l'exemple 1, ce qui donne le fumarate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-amino-5-nitrobenzamide, p.f. 233-235° C (déc.).

Exemple 4:

On fait bouillir au reflux pendant 2 h un mélange de N-(1-cyclohexa-3'-énylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide (4,3 g; 0,01 mol) (préparé selon le processus décrit dans l'exemple 1), d'acide chlorhydrique concentré (5 ml), de méthanol (40 ml) et d'eau (40 ml). Le méthanol est éliminé sous vide et le mélange est rendu alcalin avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On sépare le solide par filtration et l'on obtient le N-(1-cyclohexa-3'-énylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-

5-nitrobenzamide (3,5 g). Le fumarate est préparé suivant la méthode décrite à la fin de l'exemple 1, p.f. 220-222° C.

Exemple 5:

On fait bouillir au reflux pendant 2 h une suspension de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-acétoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide (4,56 g; 0,01 mol) (préparé selon le processus décrit dans l'exemple 1) dans l'éthanol (30 ml), l'acide chlorhydrique concentré (4,5 ml) et l'eau (60 ml). Le mélange est dilué avec de l'eau, rendu alcalin par le bicarbonate de sodium et extrait au chloroforme. La solution organique est séchée (Na₂SO₄), le solvant est éliminé sous vide et le résidu trituré avec le diéthyléther, de façon à fournir un solide qui est traité avec la quantité stœchiométrique d'acide fumarique dans l'éthanol chaud. Par refroidissement et nouvelle recristallisation de l'éthanol, on obtient 3,1 g de fumarate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-amino-5-nitrobenzamide, p.f. 233-235° C (déc.).

Exemple 6:

Une solution de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide (3,8 g; 0,01 mol) (préparé comme décrit dans l'exemple 1) dans le chlorure de méthylène (70 ml) est ajoutée à une autre solution de tribromure de bore (2,84 ml; 0,03 mol) dans le chlorure de méthylène (20 ml). Le mélange est agité à température ambiante pendant 24 h, puis versé dans un mélange d'une solution saturée de bicarbonate de sodium dans l'eau (250 ml) et de chlorure de méthylène (100 ml). La solution organique décantée est séchée et le solvant est éliminé sous vide pour donner une pâte qui est triturée avec de l'éther de pétrole. Le résidu obtenu est traité avec la quantité stœchiométrique d'acide fumarique dans l'éthanol chaud pour donner 3,2 g de fumarate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-hydroxy-4-amino-5-nitrobenzamide, p.f. 233-235° C (déc.).

Exemple 7:

On ajoute successivement du N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (4,12 g; 0,02 mol) et de la 1-cyclohexa-1',4'-diénylméthyl-4-aminopipéridine (3,8 g; 0,02 mol) à une solution d'acide 2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzoïque (5,1 g; 0,02 mol) dans le chlorure de méthylène (125 ml). Après agitation pendant une nuit à température ambiante, on sépare par filtration la N,N'-dicyclohexylurée insoluble, on lave la solution avec de l'eau, on sèche (Na₂SO₄) et l'on élimine le solvant sous vide, ce qui donne un produit solide. Ce dernier est mis en suspension dans l'éthanol chaud et traité avec la quantité stœchiométrique d'acide fumarique pour donner une solution à partir de laquelle on cristallise le fumarate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide (5,9 g). Après recristallisation par le méthanol, ce composé fond à 184-186° C.

Exemple 8:

Une solution de chlorure de 2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzoyle (8,2 g; 0,03 mol) dissous dans le tétrahydrofurane anhydre (45 ml) est ajoutée petit à petit à une autre solution de 1-cyclohexa-1',4'-diénylméthyl-4-aminopipéridine (5,25 g; 0,028 mol) et de triéthylamine (3,87 ml; 0,028 mol) dans le tétrahydrofurane anhydre (45 ml), à température ambiante. Lorsque cette addition est terminée, le mélange est abandonné à température ambiante, sous agitation pendant une nuit, puis concentré sous vide, versé dans de l'eau et extrait au chloroforme. La solution organique est séchée (Na₂SO₄) et le solvant est éliminé sous vide. Le résidu est mis en suspension dans le méthanol chaud et traité avec la quantité stœchiométrique d'acide fumarique pour donner une solution à partir de laquelle on cristallise le fumarate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-acétamido-5-nitrobenzamide (12,8 g), p.f. 184-186° C.

Exemple 9:

A une solution de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide (1,2 g; 0,0031 mol) (préparé comme décrit dans l'exemple 1) dans l'acétone (40 ml) et de chloroforme (40 ml), on ajoute de l'iode de méthyle (1,25 ml; 0,02 mol). Après agitation à température ambiante pendant 15 h, on recueille le produit solide qu'on lave au diéthyléther, ce qui donne 1,2 g d'iode de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide méthyle. Après recristallisation par un mélange d'eau/méthanol, le produit fond à 213-215°C (déc.).

Les exemples suivants illustrent les compositions pharmaceutiques selon l'invention.

Exemple 10:

50000 capsules renfermant chacune 0,5 mg de chlorhydrate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide sont préparées à partir de la formulation suivante:

chlorhydrate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide	25 g
acide citrique	50 g
stéarate de magnésium	5000 g
lactose pulvérisé à sec	11 175 g
Pluronic F-68	2000 g
laurylsulfate de sodium	1750 g

Mode opératoire:

On mélange ensemble le N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, l'acide citrique, le laurylsulfate de sodium, le lactose et le Pluronic F-68, et l'on passe ce mélange au tamis d'une ouverture de mailles de 0,6 mm. On ajoute le stéarate de magnésium et le mélange est encapsulé dans des capsules de gélatine de dimensions appropriées.

Exemple 11:

100000 comprimés renfermant chacun 1 mg de chlorhydrate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide sont préparés à partir de la formulation suivante:

chlorhydrate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide	100 g
cellulose microcristalline	1850 g
lactose pulvérisé à sec	9820 g
amidon carboxyméthylé	570 g
stéarylfumarate de sodium	80 g
silice colloïdale	80 g

Mode opératoire:

Toutes les poudres sont passées au tamis de largeur de mailles de 0,6 mm. Elles sont ensuite mélangées dans un appareil mélangeur approprié pendant 30 min et compressées en comprimés de 125 mg en utilisant des disques de 6 mm et des poinçons biseautés à plat. Le temps de désagrégation de ces comprimés est d'environ 60 s.

Exemple 12:

10000 suppositoires renfermant chacun 1 mg de chlorhydrate de

N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide sont préparés comme suit:

chlorhydrate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide	10 g
huile de théobromine	19990 g

Mode opératoire:

L'huile de théobromine est fondue et le composé actif est mis en suspension dans celle-ci. Le mélange est ensuite versé dans des moules appropriés pour suppositoires, de manière à obtenir des suppositoires de 2,0 g.

Exemple 13:

50000 ampoules renfermant chacune 0,5 mg de chlorhydrate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide sont préparées en utilisant la formulation suivante:

chlorhydrate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide	25 g
chlorure de sodium	500 g
eau, qualité injectable, q.s.	100 l

Mode opératoire:

Le chlorhydrate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide et le chlorure de sodium sont dissous dans environ 80 l d'eau tout en chauffant légèrement. La solution est diluée avec de l'eau jusqu'à 100 l, passée à travers un filtre retenant les bactéries et répartie dans des ampoules de verre de 2 ml, de façon connue.

La production de la solution injectable peut se faire dans des conditions stériles. Il est également possible d'opérer dans des conditions normales et de stériliser ensuite à chaud les ampoules remplies.

Exemple 14:

1000 flacons (de capacité 150 ml) renfermant chacun 15 mg de chlorhydrate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide sont préparés comme suit:

chlorhydrate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide	15 g
sorbitol	70000 g
acide sorbique	125 g
acide citrique	125 g
eau distillée, q.s.	150 l
agent aromatisant	q.s.

Mode opératoire:

Le chlorhydrate de N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide et l'acide sorbique sont dissous dans 100 l d'eau, puis on ajoute le sorbitol, l'acide citrique et l'agent aromatisant, sous agitation jusqu'à dissolution. Le mélange est dilué à 150 l et réparti dans les flacons.

Des compositions similaires à celles décrites dans les exemples 10 à 14 peuvent être préparées en renfermant, comme ingrédient actif, des dérivés de pipéridine de formule générale I autres que le N-(1-cyclohexa-1',4'-diénylméthylpipéride-4-yl)-2-méthoxy-4-amino-5-nitrobenzamide, par exemple d'autres produits conformes aux formules mentionnées à la fin de l'exemple 1 ou dans les exemples 2 à 9.