DERIVES D'UREIDOPIPERIDINE COMME ANTAGONISTES SELECTIFS DES RECEPTEURS NK_3 HUMAINS

La présente invention a pour objet des nouveaux composés antagonistes sélectifs des récepteurs NK_3 humains pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de maladies psychiatriques, de maladies d'origine psychosomatique, de l'hypertension et d'une manière générale de toute pathologie centrale ou périphérique dans laquelle la neurokinine B et le récepteur NK_3 interviennent dans les régulations interneuronales, un procédé pour leur obtention et les compositions pharmaceutiques en contenant en tant que principe actif.

Par maladie d'origine psychosomatique, on désigne, des maladies ayant leur origine dans le système nerveux central et des conséquences pathologiques au niveau périphérique.

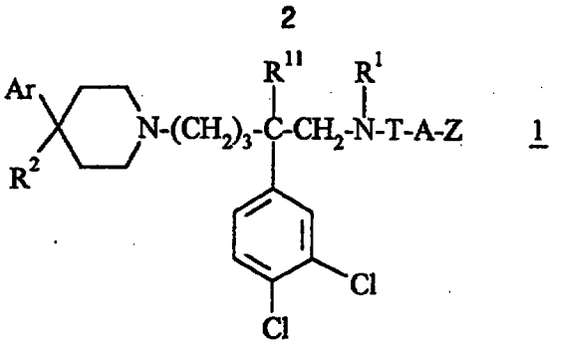
Dans les dernières années, de nombreux travaux de recherche ont été effectués sur les tachykinines et leurs récepteurs. Les tachykinines sont distribuées à la fois dans le système nerveux central et dans le système nerveux périphérique. Les récepteurs aux tachykinines ont été reconnus et sont classés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

Les récepteurs NK_1, NK_2, NK_3 ont été mis en évidence chez différentes espèces. Ainsi, les récepteurs NK_3 ont été identifiés chez le cobaye, le rat, le singe (Br. J. Pharmacol., 1990, 99, 767-773 ; Neurochem. Int., 1991, 18, 149-165) ; ils ont également été mis en évidence chez l'homme (FEBS Letters, 1992, 299 (1), 90-95).

Une revue de C.A. Maggi et al. fait le point sur les récepteurs aux tachykinines et leurs antagonistes et expose les études pharmacologiques et les applications en thérapeutique humaine (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93).

La demande de brevet EP-A-0 673 928 décrit une famille de composés antagonistes des récepteurs NK_3 humain de formule :

2

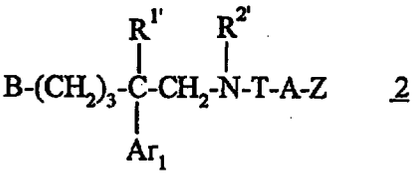


1

dans laquelle R^1, R^{11} et R^2 ont différentes valeurs.

Plus particulièrement, un antagoniste sélectif, le chlorhydrate de (+)-N-[1-[3-[1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl) pipérid-3-yl]propyl]-4-phénylpipérid-4-yl]-N-méthyl acétamide a été décrit (EP-A-0673 928 ; Peptides and their antagonists in tissue injury, Montreal, Canada, 1994, July 31-August 3. Canadian J. Physiol. Pharmacol., 1994, 72 (suppl. 2), 25, Abst. III. 0. 9. ; Life Sci., 1994, 56 (1), 27-32 ; British Pharmacol. Society, Canterburry, 1995, April 6-8 ; Eur. J. Pharmacol., 1995, 278 (1), 17-25 ; 1st. Eur. Congress Pharmacol., Milan, 1995, June 16-19).

La demande de brevet WO 97/10 211 a pour objet des composés de formule :



2

dans laquelle B, $R^{1'}$, $R^{2'}$ et Ar_1 ont différentes valeurs. Ces composés sont décrits comme ayant une très forte affinité pour les récepteurs NK_3 humains.

On a maintenant trouvé des composés non peptidiques qui présentent une très forte affinité pour les récepteurs NK_3 humains et une grande spécificité pour lesdits récepteurs et une bonne biodisponibilité lorsqu'ils sont administrés par la voie orale.

De plus, les composés selon la présente invention présentent une bonne activité pharmacologique chez l'animal, nettement supérieure à celle du (+)-N-[1-[3-[1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl) pipérid-3-yl]propyl]-4-phénylpipérid-4-yl]-N-méthyl acétamide.

Ces composés peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement de maladies psychiatriques ou d'origine psychosomatique et de toutes maladies centrales ou périphériques dans lesquelles la neurokinine B et le récepteur NK_3 interviennent dans les régulations interneuronales.

Par très forte affinité pour les récepteurs NK_3 humains on entend une affinité caractérisée par une constante d'inhibition Ki généralement inférieure à 5.10^{-9}M.

Dans les études de fixation d'un ligand, la constante d'inhibition Ki est définie par la relation de Cheng-Prusoff (in Receptor Binding in Drug Research, eds. R.A. O'BRIEN. Marcel Dekker, New York, 1986) :

$$Ki = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{Kd}}$$

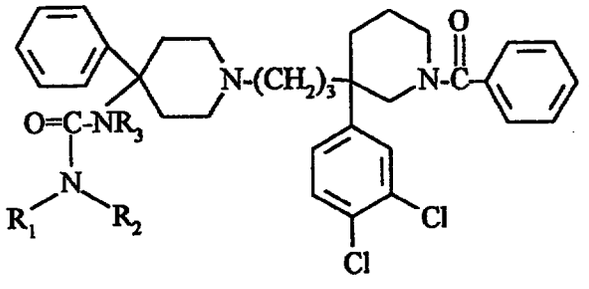
[L] : concentration du ligand,

Kd : constante de dissociation du ligand,

IC_{50} : concentration qui inhibe 50 % de la fixation du ligand.

Par grande spécificité pour les récepteurs NK_3 humains, on entend que la constante d'inhibition (Ki) pour les récepteurs NK_3 humains est généralement au moins 100 fois inférieure à la constante d'inhibition (Ki) pour les récepteurs NK_2 ou à celle pour les récepteurs NK_1 de différentes espèces.

La présente invention a pour objet des composés de formule :



(I)

dans laquelle :

- R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un $(C_1\text{-}C_3)$alkyle ;
- ou R_1 et R_2 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi : un pyrrolidin-1-yle, un pipéridin-1-yle, un morpholin-4-yle
- ou R_1 représente un méthyle et R_2 représente un méthoxy ;
- R_3 représente l'hydrogène ou un $(C_1\text{-}C_3)$alkyle ;

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

Les composés de formule (I) selon l'invention comprennent aussi bien les isomères optiquement purs que les racémiques.

On peut former des sels des composés de formule (I). Ces sels comprennent aussi bien ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que l'acide picrique ou l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide mandélique ou

camphosulfonique, que ceux qui forment des sels pharmaceutiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, le méthylsulfate, le maléate, le fumarate, le succinate, le naphtalène-2-sulfonate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'iséthionate, le benzènesulfonate, la paratoluènesulfonate, le benzoate. Les sels pharmaceutiquement acceptables sont préférés.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formules (I) dans lesquelles R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un (C_1-C_3)alkyle. Plus particulièrement, on préfère les composés dans lesquels R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un méthyle. Les composés de formule (I) dans lesquelles R_3 est l'hydrogène sont particulièrement préférés.

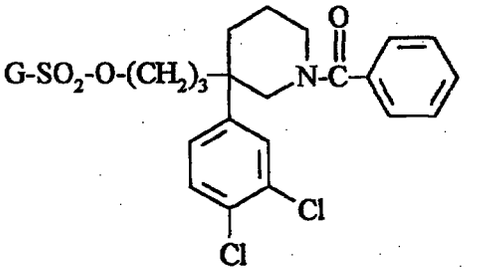
Selon la présente invention, on préfère les composés optiquement purs de formule (I) et tout particulièrement les isomères (+) de configuration (R).

Ainsi selon un de ses aspects la présente invention concerne en particulier la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(N',N'-diméthylureido)-4-phénylpipéridin-1-yl]propyl]pipéridine, ainsi que ses sels et solvats. L'isomère (+) de ce composé étant particulièrement préféré.

La 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(N'-méthylureido)-4-phényl pipéridin-1-yl]propyl]pipéridine et la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-ureido)-4-phénylpipéridin-1-yl)propyl]pipéridine sont également préférés, lesdits composés sous forme d'isomère (+) étant particulièrement préférés.

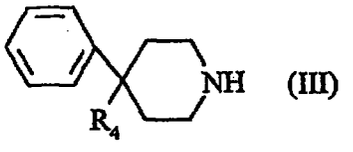
La présente invention a également pour objet un procédé pour la préparation d'un composé de formule (I), de ses sels et de ses solvats. Ce procédé est caractérisé en ce que :

a1) on traite un composé de formule :



(II)

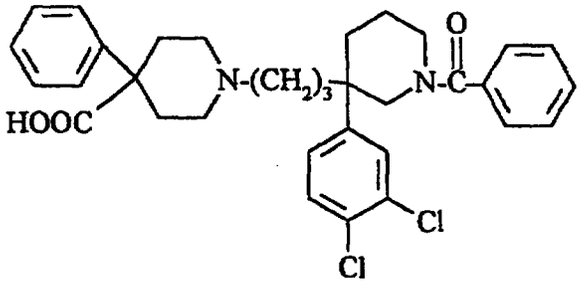
dans laquelle G représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle, avec un dérivé de pipéridine de formule :



(III)

dans laquelle R_4 représente un groupe $NR_3CONR_1R_2$ ou un groupe COOH , R_1, R_2 et R_3 étant tels que définis ci-dessus pour (I) ;

b1) lorsque R_4 = COOH on transforme le composé ainsi obtenu de formule :



(III bis)

en un composé de formule (I).

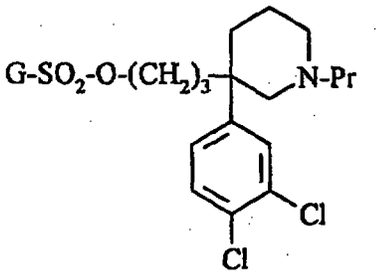
Eventuellement on transforme le composé ainsi obtenu à l'étape a1) ou à l'étape b1) en un de ses sels ou solvats.

L'étape a1) du procédé selon l'invention s'effectue dans un solvant inerte tel que le N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile, le chlorure de méthylène, le toluène, l'isopropanol ou un mélange de ces solvants et en présence ou en l'absence d'une base. Lorsqu'on utilise une base, celle-ci est choisie parmi les bases organiques telles que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine ou parmi les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tels que la carbonate de potassium, la carbonate de sodium ou le bicarbonate de sodium. En l'absence de base, la réaction s'effectue en utilisant un excès du composé de formule (III) et éventuellement en présence d'un iodure de métal alcalin tel que l'iodure de potassium ou l'iodure de sodium. La réaction s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

A l'étape b1), lorsque le composé (III) utilisé à l'étape a1) du procédé comporte un groupe carboxy COOH, la transformation en groupe ureido $NHCONR_1R_2$ se fait de façon classique par formation intermédiaire d'un groupe isocyanato -N=C=O sur lequel on fait réagir l'amine NHR_1R_2 appropriée. Le cas échéant, on alkyle le composé obtenu, par un halogénure de $(C_1$-$C_3)$alkyle pour obtenir un composé selon l'invention dans lequel R_3 = $(C_1$-$C_3)$alkyle.

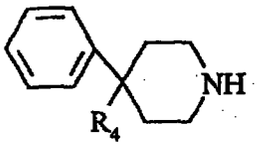
Selon une variante du procédé :

a2) on traite un composé de formule :



(IV)

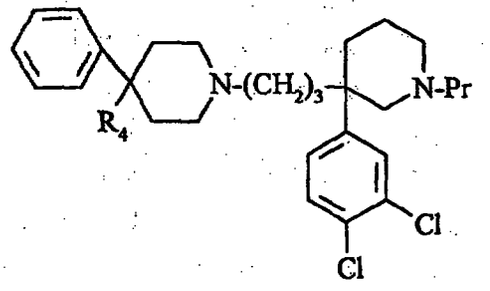
dans laquelle G est tel que défini précédemment, et Pr représente un groupe protecteur choisi parmi le groupe trityle, *tert*-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, avec un dérivé de pipéridine de formule :



(III)

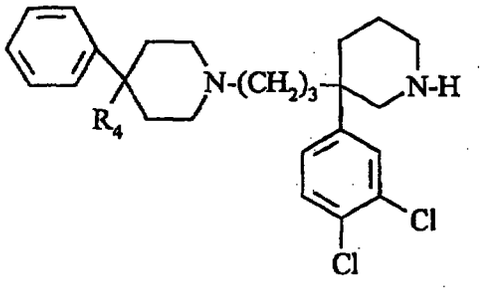
dans laquelle R_4 représente un groupe $NR_3CONR_1R_2$ ou un groupe COOH ;

b2) on élimine sélectivement le groupe protecteur Pr du composé ainsi obtenu de formule :



(V)

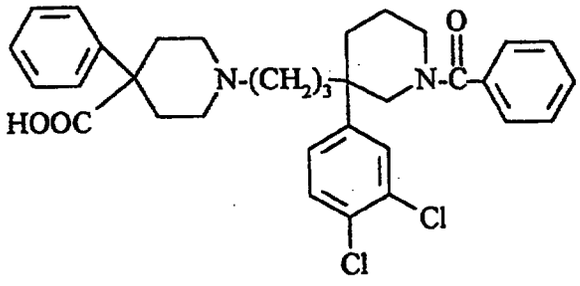
c2) on traite le composé ainsi obtenu de formule :



(VI)

avec un halogénure de benzoyle ;

d2) lorsque le groupe R_4 = COOH, on transforme le composé ainsi obtenu de formule :



(III bis)

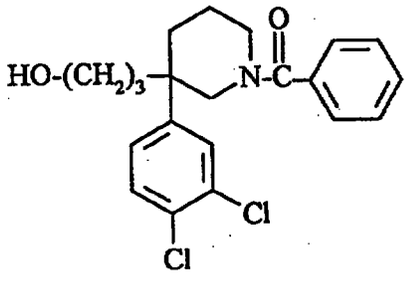
en un composé de formule (I).

Eventuellement on transforme le composé ainsi obtenu à l'étape c2) ou à l'étape d2) en un de ses sels ou solvats.

A l'étape b2) la déprotection peut être effectuée selon des méthodes connues de l'homme de l'art, par exemple en milieu acide.

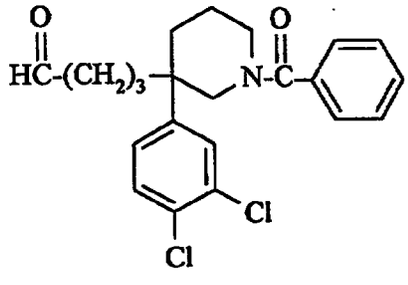
Selon une autre variante du procédé :

a3) on oxyde un alcool de formule :



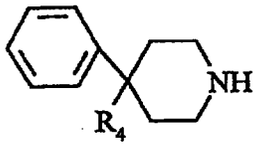
(VII)

b3) on traite l'aldéhyde ainsi obtenu de formule :



(VIII)

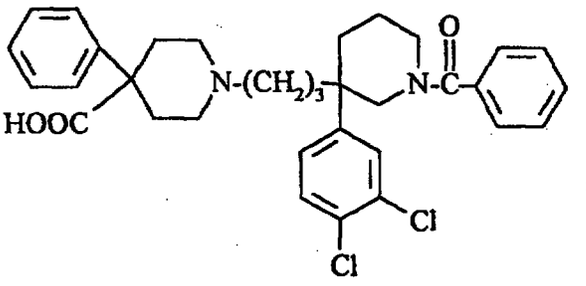
avec un dérivé de pipéridine de formule :



(III)

dans laquelle R_4 est tel que défini ci-dessus ;

c3) lorsque R_4 = COOH on transforme le composé ainsi obtenu de formule :



(III bis)

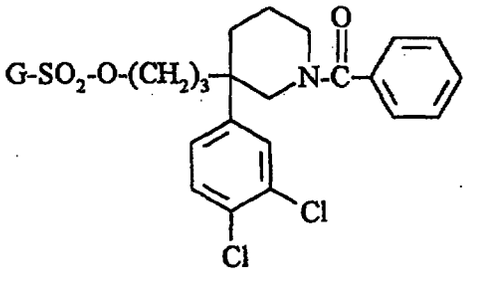
en un composé de formule (I).

Eventuellement on transforme le composé ainsi obtenu à l'étape b3) ou à l'étape c3) en un de ses sels ou solvats.

Selon cette dernière variante du procédé, à l'étape a3), la réaction d'oxydation s'effectue en utilisant par exemple le chlorure d'oxalyle, le diméthylsulfoxyde et la triéthylamine dans un solvant tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre -78°C et la température ambiante. A l'étape b3) on fait réagir le composé de formule (III) en présence d'un acide tel que l'acide acétique, dans un solvant alcoolique tel que le méthanol, pour former *in-situ* une imine qui est réduite chimiquement, en utilisant par exemple le cyanoborohydrure de sodium, ou catalytiquement, en utilisant l'hydrogène et un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou le nickel de Raney®.

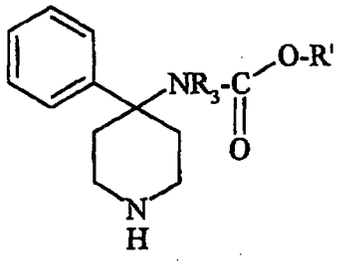
Selon une variante du procédé :

a4) on traite un composé de formule :



(II)

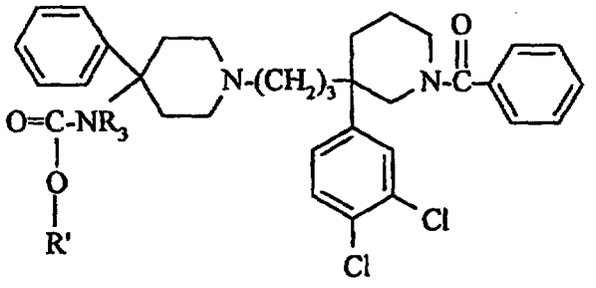
en présence d'une base, avec un ester de l'acide (4-phénylpipéridin-4-ylcarbamique, de préférence l'exter *tert*-butylique, de formule :



(IX)

dans laquelle R' = (C_1-C_6)alkyle ;

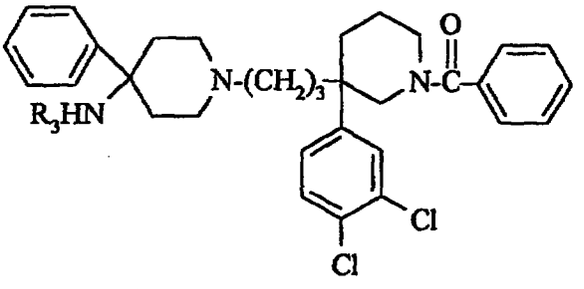
b4) le composé ainsi obtenu de formule :



(X)

est déprotégé par action d'un acide ;

c4) le composé ainsi obtenu de formule :



(XI)

est traité d'abord par un dérivé réactif de l'acide carbonique, en présence ou en l'absence d'une base, puis avec une amine de formule NR_1R_2 pour obtenir le composé de formule (I) attendu.

Eventuellement, on transforme le composé obtenu en un de ses sels ou solvats.

Dans ce dernier procédé, il est possible de combiner une ou plusieurs étapes. Ainsi par exemple les étapes a4) et b4) peuvent être combinées afin d'obtenir directement le composé (XI) à partir du composé (II). Il est aussi possible de combiner toutes les étapes du procédé selon l'invention, c'est à dire de ne pas isoler les composés intermédiaires de formule (X) et (XI).

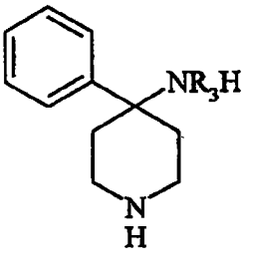
A l'étape a4) la base utilisée est choisie parmi les hydroxydes de métal alcalin, tels que l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium, ou parmi les carbonates ou bicarbonates de métal alcalin tels que le carbonate de potassium ou le bicarbonate de potassium. De préférence, on utilise le carbonate de potassium.

A l'étape b4), pour effectuer la déprotection, on utilise de préférence un acide fort tel que l'acide chlorhydrique, l'acide trifluoroacétique ou l'acide formique.

Parmi les dérivés réactifs de l'acide carbonique, on préfère le 1,1'-carbonyldiimidazole, le phosgène ou le chloroformiate de p-nitrophényle. On préfère particulièrement le 1,1'-carbonyldiimidazole, dans ce cas la réaction s'effectue en l'absence de base.

Lorsque l'on utilise le phosgène ou le chloroformiate de *p*-nitrophényle, la réaction s'effectue en présence d'une base organique telle que la N,N-diisopropyléthylamine, la N-méthylmorpholine ou préférentiellement la triéthylamine.

Enfin selon une autre variante on fait agir sur le composé de formule (II) un dérivé de 4-phénylpipéridine de formule :



(IXbis)

pour préparer directement le composé de formule (XI) puis on procède selon l'étape c4) pour préparer le composé de formule (I).

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

Ainsi lorsque le composé de formule (I) est obtenu sous forme de base libre, la salification est effectuée par traitement avec l'acide choisi dans un solvant organique. Par traitement de la base libre, dissoute par exemple dans un éther tel que l'éther diéthylique ou dans un alcool tel que le propan-2-ol ou dans l'acétone ou dans le dichlorométhane ou dans l'acétate d'éthyle, avec une solution de l'acide choisi dans l'un de ces solvants, on obtient le sel correspondant qui est isolé selon les techniques classiques.

Ainsi, on prépare par exemple le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le méthanesulfonate, l'oxalate, le maléate, le fumarate, le succinate, le glyconate, le gluconate, le citrate, l'isethionate, le benzoate, le naphtalène-2-sulfonate, le benzènesulfonate, le paratoluènesulfonate.

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

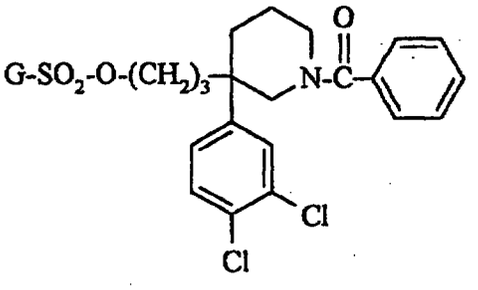
Les composés de formule (II), (IV) et (VII) s'obtiennent par des méthodes connues en particulier celles qui sont décrites dans la demande de brevet EP-A-0 474 561 et EP-A-0 673 928.

Les pipéridines de formule (III) et (IX) sont connues ou préparées selon des méthodes connues telles que celles décrites dans EP-A-673 928 ou WO 96/23787.

La résolution des mélanges racémiques des composés de formule (I) permet d'isoler les énantiomères. Il est cependant préférable d'effectuer le dédoublement des mélanges racémiques à partir d'un composé intermédiaire utile pour la préparation d'un composé de formule (I) tel que décrit dans les demandes de brevet : EP-A-0 474 561, EP-A-0 512 901, EP-A-0 591 040 et EP-A-0 673 928.

Il est particulièrement préférable d'utiliser comme produit de départ un composé de formule (II), de formule (IV) ou de formule (VII) sous forme optiquement pure.

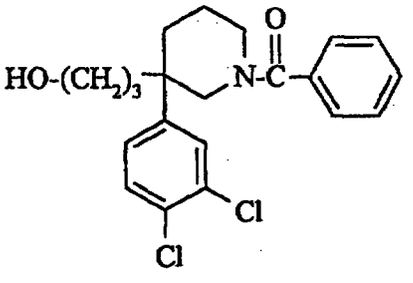
Ainsi selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un procédé stéréospécifique pour la préparation d'un composé de formule (I) ayant la configuration (R), de ses sels et de ses solvats, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule :



(II)

dans laquelle G est tel que défini ci-dessus, sous forme d'isomère (+), et on procède ensuite selon l'étape b1) ou alternativement selon les étapes a4) à c4) décrites ci-dessus.

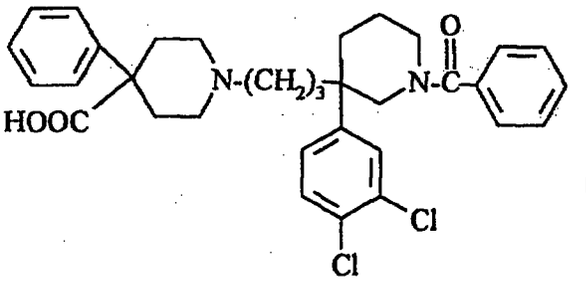
La présente invention a également pour objet un autre procédé stéréospécifique pour la préparation d'un composé de formule (I) ayant la configuration (R), de ses sels et de ses solvats, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un alcool de formule :



(VII)

sous forme d'isomère (+), et on procède ensuite selon les étapes a3) à c3) décrites ci-dessus.

La présente invention a également pour objet un composé de formule :



(III bis)

ainsi que ses sels ;

sous forme racémique ou sous forme optiquement pure, en tant qu'intermédiaire clé pour la préparation d'un composé de formule (I).

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

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

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

2°) La liaison [^{125}I] His-NK_A aux récepteurs NK_2 du duodenum de rat ou de l'iléon de cobaye.

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

Les essais ont été effectués selon X. Emonds-Alt et al. (Eur. J. Pharmacol,. 1993, 250, 403-413).

Les composés selon l'invention inhibent fortement la liaison de [^{125}I]His[MePHe^7] NK_B aux récepteurs NK_3 du cortex cérébral de cobaye et de gerbille ainsi qu'aux récepteurs clonés NK_3 humain : la constante d'inhibition Ki est généralement inférieure à 5.10^{-9}M. Pour les mêmes composés on a constaté que la constante d'inhibition (Ki) pour les récepteurs NK_3 du cortex cérébral de rat est généralement supérieure à 10^{-8}M et que la constante d'inhibition (Ki) pour le récepteur NK_2 du duodénum de rat et les récepteurs NK_1 du cortex de rat est généralement supérieure ou égale à 10^{-7} M.

Les composés selon la présente invention ont également été évalués in vivo sur des modèles animaux.

Chez le gerbille, un comportement de rotation est induit par administration intrastriatale d'un agoniste spécifique du récepteur NK_3 : le senktide ; on a constaté qu'une application unilatérale de senktide dans le striatum de gerbille conduit à de fortes rotations contralatérales qui sont inhibées par les composés selon l'invention administrés soit par voie intrapéritonéale, soit par voie orale. Dans ces tests, les composés selon l'invention sont actifs à des doses variant de 0,1 mg à 30 mg par kg.

Ce résultat montre que les composés selon l'invention passent la barrière hématoméningée et qu'ils sont susceptibles de bloquer, au niveau du système nerveux central, l'action propre aux récepteurs NK_3. Ils pourront ainsi être utilisés pour le traitement de toute pathologie centrale NK_B dépendante, tel que les maladies psychiatriques, ou de toute pathologie médiée au niveau central par le récepteur NK_3, telle que les maladies psychosomatiques.

Chez le cobaye, on a étudié l'effet sur la réponse bronchique et la toux induites par l'acide citrique selon le modèle décrit par S. Daoui et al. dans Am. J. Resp. Crit. Care Med., 1998, 158, 42-48. Dans ce test le composé de l'Exemple 10 a montré une activité 10 fois supérieure à celle de l'osanétant.

Les composés de la présente invention sont généralement administrés en unité de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou un de ses sels et solvats pharmaceutiquements acceptables.

Les composés de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, préférentiellement à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 2,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles soient appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I), ou de l'un de leurs sels et solvats pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à traiter toute pathologie où la neurokinine B et les récepteurs NK_3 humains sont impliqués.

Les maladies pour le traitement desquelles les composés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés, sont par exemple les maladies du système nerveux central comme les maladies associées à un dysfonctionnement des systèmes dopaminergiques telle que la schizophrénie, la maladie de Parkinson, les maladies associés à un dysfonctionnement des systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques tels que l'anxiété, les attaques de panique, les troubles de la vigilance, les troubles de l'humeur, en particulier la dépression, ainsi que les maladies épileptiques de toute forme et en particulier le Grand Mal, la démence, les maladies neurodégénératives, et les maladies périphériques dans lesquelles la participation du système nerveux central et/ou du système nerveux périphérique se fait par l'intermédiaire de la neurokinine B agissant comme neurotransmetteur ou neuromodulateur telles que les désordres somatiques liés au stress, la douleur, la migraine, l'inflammation aigue ou chronique, les troubles cardiovasculaires en particulier l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, et les troubles du rythme, les troubles respiratoires (asthme, rhinite, toux, bronchites, bronchites chroniques obstructives, allergies, hypersensibilité), les troubles du système gastrointestinal tels que ulcère oesophagique, colite, gastrite, désordres liés au stress (stress-related disorders), syndrome du colon irritable (IBS), maladie du colon irritable (IBD), hypersécrétion acide (acidic secretion), emesis/nausée (consécutive à la chimiothérapie ou post opératoire, due au mal du transport ou aux troubles vestibulaires), les allergies alimentaires, l'émésis, les vomissements, les nausées, le mal des transports, les diarrhées, les troubles du système urinaire (incontinence, vessie neurologique), les maladies du système immunitaire (arthrite rhumatoide), et plus généralement toute pathologie neurokinine B dépendante.

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

d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on peut ajouter au principe actif, micronisé ou non, un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycerol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

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

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

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

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

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant comme par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le Tween® 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de glycérol.

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

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

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

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

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

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

Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,5 à 1000 mg de principe actif, de préférence de 2,5 à 250 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

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

Grâce à leur très forte affinité pour les récepteurs NK_3 humains et à leur grande sélectivité, les composés selon l'invention pourront être utilisés, sous forme radiomarquée comme réactifs de laboratoire.

Par exemple, ils permettent d'effectuer la caractérisation, l'identification et la localisation du récepteur NK_3 humain dans des coupes de tissus, ou du récepteur NK_3 chez l'animal entier par autoradiographie.

Les composés selon l'invention permettent également d'effectuer le tri ou screening des molécules en fonction de leur affinité pour le récepteur NK_3 humain. On opère alors par une réaction de déplacement du ligand radiomarqué, objet de la présente invention de son récepteur NK_3 humain.

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

Ether : éther diéthylique

Ether iso : éther diisopropylique

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

DCM : dichlorométhane

THF : tétrahydrofurane

AcOEt : acétate d'éthyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

AcOH : acide acétique

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

BOP : benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino) phosphonium hexafluoro-phosphate

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène

tampon pH2 : solution tampon commercialisée par Merck (DARMSTADT)

F : point de fusion

Eb : point d'ébullition

TA : température ambiante

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

Le pouvoir rotatoire (α_D) est mesuré à 25°C

RMN : résonnance magnétique nucléaire enregistrée à 200 MHz dans le DMSO-d_6

δ : déplacement chimique ; s : singulet ; se : singulet élargi ; sd : singulet dédoublé ; d : doublet ; t : triplet ; qd : quadruplet ; sept : septuplet ; mt : multiplet ; m : massif.

Pd/C : palladium sur charbon

PTSA : acide *para*-toluènesulfonique

LDA : disopropylamidure de lithium

PREPARATION 1

p-Toluènesulfonate de 4-(N',N'-diméthylureido)-4-phénylpipéridine.

A) Dichlorhydrate de 4-amino-1-benzyl-4-phénylpipéridine.

Le produit de départ est le 4-acétylamino-1-benzyl-4-phénylpipéridine préparé selon EP-A-0 474 561.

On chauffe à reflux pendant 48 heures, 30 g de 4-acétylamino-1-benzyl-4-phényl pipéridine et 58 ml d'HCl concentré dans 135 ml d'eau. On évapore puis on reprend le milieu par EtOH 100 et toluène et évapore à nouveau. La mousse obtenue est dissoute dans 50 ml de MeOH puis on laisse cristalliser par addition de 250 ml d'acétone. On obtient 20,5 g du composé attendu.

B) *p*-Toluènesulfonate de 1-benzyl-4-(N',N'-diméthylureido)-4-phénylpipéridine.

On mélange à TA 6 g du composé obtenu à l'étape précédente et 7,14 g de triéthylamine dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane. On ajoute goutte à goutte 1,9 g de chlorure de N,N-diméthylcarbamoyle dans 10 ml de dichloroéthane et chauffe à reflux pendant 8 heures. On ajoute quelques gouttes de triéthylamine et maintient le reflux pendant 3 heures supplémentaires. On concentre sous vide, extrait le résidu au DCM, lave la phase organique par de l'eau, une solution à 10 % de NaOH, de l'eau, une solution saturée de NaCl ; on sèche sur $MgSO_4$, évapore puis on chromatographie le résidu sur silice en éluant par DCM/MeOH de (99/1 ; v/v) à (96/4 ; v/v). On obtient 1,8 g du composé attendu.

C) *p*-Toluènesulfonate de 4-(N',N'-diméthylureido)-4-phénylpipéridine.

On dissout 1,8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 150 ml d'EtOH 95. On ajoute 1,11 g d'acide *p*-toluènesulfonique puis on hydrogène à 40°C, sous pression atmosphérique, en présence d'1 g de Pd/C à 10 %. On filtre sur Célite®, évapore, reprend 2 fois à l'acétone et évapore. On dissout dans 25 ml d'acétone puis précipite dans 200 ml d'éther pour obtenir 1,86 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc, F = 120-122°C.

PREPARATION 2

Benzènesulfonate de 4-phényl-4-(N'-méthylureido)pipéridine.

A) Acide 1-benzyloxycarbonyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylique.

On dissout 3,77 g d'acide 4-phénylpipéridine-4-carboxylique, acide *p*-toluènesulfonique et 1,6 g de soude dans 40 ml d'eau et on refroidit dans la glace. On ajoute 1,70 g de chloroformiate de benzyle dans 10 ml d'acétone et laisse revenir à TA pendant une nuit. On lave la phase aqueuse 2 fois à l'éther puis on acidifie à pH = 2 par HCl concentré. On essore le solide blanc qui précipite, lave à l'eau, puis on sèche sous vide et triture dans un mélange éther-pentane (50/50 ; v/v) pour obtenir 3,05 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc, F = 142-144°C.

B) 1-Benzyloxycarbonyl-4-isocyanato-4-phénylpipéridine.

On prépare un mélange contenant 50,89 g de l'acide préparé à l'étape précédente et 71,4 g de chlorure de thionyle dans 400 ml de 1,2-dichloroéthane et on porte à reflux jusqu'à la fin du dégagement gazeux. On évapore sous vide puis on reprend à l'acétone et évapore à nouveau pour éliminer SO_2 gazeux. On dissout l'huile obtenue dans 200 ml d'acétone, refroidit à 5°C dans la glace puis on ajoute à cette température, goutte à goutte, 19,5 g d'azidure de sodium dans 60 ml d'eau. Après 2 heures à TA, on évapore l'acétone puis on extrait au toluène et lave par une solution à 5 % de $NaHCO_3$, par de l'eau, par une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na_2SO_4, puis on évapore le toluène jusqu'à 30 % du volume initial et porte 1 heure à reflux. Par évaporation à sec, on obtient une huile orange qui cristallise pour donner 54 g du composé attendu.

C) 1-benzyloxycarbonyl-4-(N'-méthylureido)-4-phénylpipéridine.

On dissout 25 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 300 ml d'éther et 300 ml de DCM et on refroidit dans la glace puis on fait barbotter la méthylamine gaz en excès dans le milieu réactionnel. Après une nuit le milieu a partiellement cristallisé. On évapore à sec, reprend à chaud dans AcOEt puis laisse cristalliser à TA en ajoutant un demi volume d'éther. On obtient 24 g du composé attendu sous forme de cristaux blancs.

D) Benzènesulfonate de 4-phényl-4-(N'-méthylureido)pipéridine.

On hydrogène 23 g du composé de l'étape précédente en présence de 9,9 g d'acide benzènesulfonique, dans 300 ml d'EtOH 95 avec 1 g de Pd/C à 5 %, à 40°C et sous pression atmosphérique. On filtre sur Célite® le catalyseur, évapore à sec et reprend le résidu à l'acétone. On obtient 22,4 g du composé attendu qui cristallise sous forme d'un solide blanc, F = 227°C.

PREPARATION 3

Benzènesulfonate de 4-phényl-4-ureidopipéridine.

Ce composé est préparé en procédant selon le mode opératoire décrit à la PREPARATION 2 en remplaçant à l'étape C) la méthylamine gaz par de l'ammoniac gaz, F = 235°C.

PREPARATION 4

p-Toluènesulfonate de 4-(N',N'-diéthylureido)-4-phénylpipéridine.

A) Acide 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-phénylpipéridine-4-carboxylique.

On place 100 g d'acide 4-phénylpipéridine-4-carboxylique, acide *p*-toluène sulfonique dans 800 ml de dioxane, on ajoute 150 ml d'eau et 109,7 g de K_2CO_3. On chauffe à 60°C puis on ajoute goutte à goutte 60,7 g de $(Boc)_2O$ dans 100 ml de dioxane. On laisse 4 heures sous agitation à 60°C puis on chauffe à reflux pendant 1 heure. On évapore à sec, le solide formé est repris par de l'eau, on acidifie à pH = 3 par

addition d'HCl 2N puis on ajoute de l'éther. On filtre les cristaux formés, les lave à l'eau puis à l'éther. On évapore à sec le filtrat éthéré, reprend le résidu à l'éther et on filtre les cristaux formés que l'on réunit avec les cristaux déjà obtenus pour les sécher. On obtient 71 g du composé attendu.

B) 4-Isocyanato-4-phényl-1-*tert*-butoxycarbonylpipéridine.

On place 25 g de l'acide obtenu à l'étape précédente dans 100 ml d'acétone et on ajoute 10,35 g de triéthylamine. On refroidit dans un bain de glace puis on ajoute goutte à goutte 8,7 g de chloroformiate de méthyle dans 30 ml d'acétone en maintenant la température inférieure à 5°C. Après 30 minutes sous agitation dans un bain de glace, on ajoute goutte à goutte 10,66 g d'azidure de sodium dans 30 ml d'eau, à une température inférieure à 5°C et on maintient l'agitation 30 minutes puis on verse sur 500 ml d'eau glacée. On extrait 4 fois par 130 ml de toluène, lave la phase organique deux fois au tampon pH = 2, par une solution saturée de NaCl, et sèche sur $MgSO_4$. Après filtration, on chauffe à 90°C le filtrat dans un bain d'huile pendant 1 heure. On évapore à sec et obtient 18,9 g du composé attendu.

C) 4-(N',N'-diéthylureido)-4-phényl-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pipéridine.

On place 6,05 g du composé de l'étape précédente dans 50 ml d'acétone et on ajoute goutte à goutte 1,16 g de diéthylamine dans 3 ml d'acétone à TA. On évapore à sec puis on reprend le résidu dans l'éther. On lave 2 fois avec un tampon pH 2, par une solution saturée de NaCl puis on sèche sur $MgSO_4$ et évapore à sec. Le résidu est repris dans l'acétone et évaporé à sec pour donner 7,2 g du composé attendu.

D) 4-(N',N'-diéthylureido)-4-phénylpipéridine.

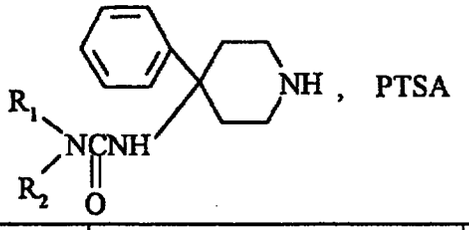
On dissout 7,1 g du composé de l'étape précédente dans 100 ml de MeOH et on ajoute 20 ml d'HCl concentré. Après une nuit sous agitation à TA, on évapore à sec. Le résidu est repris dans une solution de NaOH à 10 % puis on extrait 3 fois au DCM. La phase organique est lavée 3 fois par une solution de NaOH à 10 % puis par une solution saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$ et évaporée à sec. On obtient 5,1 g du composé attendu.

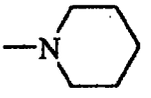
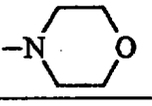
E) *p*-Toluènesulfonate de 4-(N',N'-diéthylureido)-4-phénylpipéridine.

On place 5,1 g du composé de l'étape précédente dans 10 ml d'acétone et on ajoute goutte à goutte 3,52 g d'acide *p*-toluènesulfonique dans 3 ml d'acétone. On évapore à sec puis on reprend le résidu par AcOEt. On ajoute 5 ml de MeOH à la gomme formée. On évapore à sec puis on reprend le résidu dans Et_2O et laisse sous agitation toute la nuit. On évapore à sec puis sèche au four pour obtenir 7,7 g du composé attendu, F = 95°C.

En suivant le mode opératoire décrit à la PREPARATION 4, on prépare les composés intermédiaires décrits dans le TABLEAU 1 ci-dessous.

TABLEAU 1



PREPARATIONS	-NR$_1$R$_2$	F°C
5		135
6		115
7		93

PREPARATION 8

N-méthyl-N-(4-phénylpipéridin-4-yl)pyrrolidine-1-carboxamide.

A) Ester benzylique de l'acide 4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonylamino)pipéridine-1-carboxylique.

On place 5 g du composé obtenu à la PREPARATION 2, étape B dans 150 ml d'éther et on ajoute 1,05 g de pyrrolidine, dilué dans 25 ml d'éther. On dilue par 100 ml de DCM puis on agite pendant 30 minutes à TA. On évapore à sec puis on reprend dans l'éther. On filtre le produit qui cristallise pour obtenir 5,23 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc.

B) Ester benzylique de l'acide 4-phényl-4-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl-(N-méthyl) amino)pipéridine-1-carboxylique.

Dans un bain de glace, on dissout 2,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de THF anhydre, on ajoute 4,9 ml de LDA 1,5M dans le cyclohexane et on laisse revenir à TA. On ajoute goutte à goutte 0,8 ml d'iodure de méthyle dans 1 ml de THF et on laisse une nuit sous agitation à TA. On évapore, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, par HCl 2N, à l'eau puis par une solution de $NaHCO_3$ à 5 %, à l'eau et par une solution saturée de NaCl, puis on sèche la phase organique sur $MgSO_4$,

filtre et évapore à sec. L'huile obtenue est chromatographiée sur silice en éluant par DCM puis DCM/CH_3CN (98/2 ; v/v). On obtient 1,3 g du composé attendu.

C) N-méthyl-N-(4-phénylpipéridin-4-yl)pyrrolidine-1-carboxamide.

On dissout 1,2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 25 ml d'EtOH et 25 ml de diméthoxyéthane puis on ajoute 0,5 g de Pd/C à 5 % et on hydrogène à 40°C, sous pression atmosphérique, pendant 4 heures. On filtre sur Célite® puis on évapore à sec le filtrat pour obtenir 0,75 g du composé attendu.

EXEMPLE 1

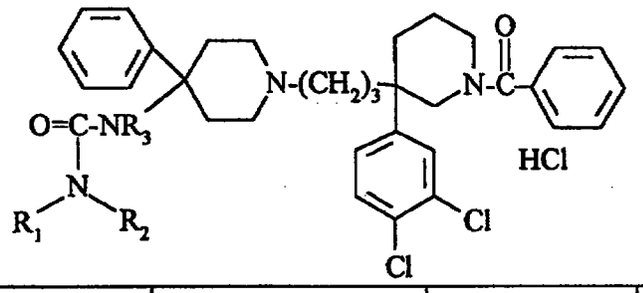
I, HCl : $-NR_3CONR_1R_2 = -NHCON(CH_3)_2$.

Dans 5 ml de DMF, on dissout 3 g de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-méthanesulfonyloxypropyl)pipéridine, préparé selon WO 97/10 211. On ajoute 2,2 g de K_2CO_3 puis 1,897 g de 4-(N',N'-diméthylureido)-4-phénylpipéridine, composé de la PREPARATION 1 libéré de son sel. Le milieu réactionnel est chauffé sous agitation pendant 2 heures à 80°C, dans un ballon surmonté d'une garde à $CaCl_2$. On évapore à sec, on extrait au DCM puis on lave la phase organique 3 fois par une solution saturée de NaCl. On sèche sur $MgSO_4$ puis évapore et le résidu est chromatographié sur silice H en éluant par DCM puis DCM/méthanol (100/2 à 95/5 ; v/v). On reprend le résidu dans l'éther chlorhydrique et essore le précipité formé. On obtient 1,318 g du composé attendu, F = 165°C avec décomposition.

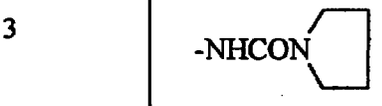
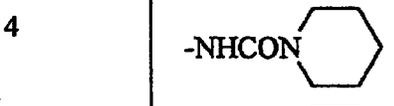
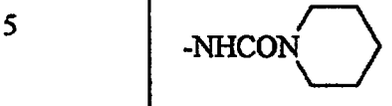
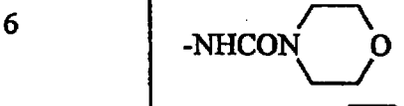
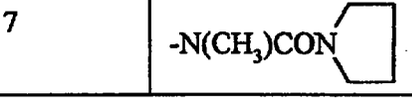
RMN : δ (ppm) : 1,0 à 2,7 : m : 12H ; 2,7 à 4,5 : m : 16H ; 6,25 : s : 1H ; 7,0 à 7,9 : m : 13H ; 10,1 : s : 1H.

En procédant comme à l'EXEMPLE 1, on prépare les composés selon l'invention décrits dans le TABLEAU 2 par action des 4-phényl-4-ureidopipéridine sous forme de *p*-toluènesulfonate, telles qu'obtenues dans les PREPARATIONS ci-dessus, sur la 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-méthanesulfonyloxypropyl)pipéridine, racémique ou sous forme d'isomère (+), selon que l'on veut obtenir un composé (I) sous forme racémique ou sous forme d'un isomère (+).

TABLEAU 2



(I)

Exemples	$NR_3CONR_1R_2$	F°C	racémique ou α_D
2	-NHCON(Et)$_2$	146	racémique
3		161 dec.	racémique
4		161	racémique
5		156	α_D = +20,6° (c = 0,5 ; MeOH)
6		166	racémique
7		94	racémique

RMN de l'EXEMPLE 2 : δ (ppm) : 0,8 à 2,7 : m : 18H ; 2,7 à 4,4 : m : 14H ; 5,8 à 6,2 : 2s : 1H ; 7,0 à 7,8 : m : 13H ; 10,1 : s : 1H.

RMN de l'EXEMPLE 3 : δ (ppm) : 1,5 à 2,8 : m : 16H ; 2,8 à 4,5 : m : 14H ; 6,1 : s : 1H ; 7,0 à 7,8 : m : 13H ; 10,1 : s : 1H.

RMN de l'EXEMPLE 4 : δ (ppm) : 1,1 à 2,7 : m : 18H ; 2,5 à 4,5 : m : 14H ; 6,2 à 6,6 : m : 1H ; 7,0 à 7,8 : 3s : 13H ; 10,15 : s : 1H.

RMN de l'EXEMPLE 5 : δ (ppm) : 1,1 à 2,8 : m : 18H ; 2,8 à 4,5 : m : 14H ; 6,5 : s : 1H ; 7,1 à 7,9 : m : 13H ; 10,0 : s : 1H.

RMN de l'EXEMPLE 6 : δ (ppm) : 1,1 à 2,75 : m : 12H ; 2,75 à 4,5 : m : 18H ; 6,65 : s : 1H ; 7,05 à 7,8 : m : 13H ; 10,1 : s : 1H.

RMN de l'EXEMPLE 7 : δ (ppm) : 1,1 à 4,5 : m : 33H ; 7,0 à 7,8 : m : 13H ; 10,0 à 10,9 : 2s : 1H.

EXEMPLE 8

I, HCl : -$NR_3CONR_1R_2$ = $NHCONH_2$, isomère (+)

A) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-formyléthyl)pipéridine, isomère (+).

On refroidit à -60°C sous azote 5,24 g de chlorure d'oxalyle dans 75 ml de DCM, on additionne goutte à goutte 8,05 g de DMSO dans 10 ml de DCM à -60°C et on laisse 10 minutes sous agitation. On ajoute goutte à goutte à -60°C, 13,5 g de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine, isomère (+), préparé selon EP-A-673 928, dans 30 ml de DCM et 10 ml de DMSO. Après 20 minutes d'agitation, on ajoute à -50°C, 20,8 g de triéthylamine et on laisse revenir à TA pendant 1 heure et demie. On extrait au DCM puis on lave la phase organique par HCl 2N, de l'eau, une solution de $NaHCO_3$ à 5 %, une solution saturée de NaCl, séche sur Na_2SO_4 et évapore sous vide. Le produit attendu cristallise du mélange pentane/éther, F = 102-104°C.

α_D = + 36,8° (c = 0,5 ; MeOH)

B) Acide 1-[3-[1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophénylpipéridin-3-yl]propyl]-4-phénylpipéridine-4-carboxylique, isomère (+).

On mélange 2,05 g d'acide 4-phénylpipéridine-4-carboxylique et 3,9 g du composé obtenu à l'étape précédente, dans 50 ml de MeOH, à TA ; on ajoute 0,63 g de $NaBH_3CN$ et 5 ml d'eau puis, goutte à goutte, 0,6 g d'AcOH. Après 2 heures, un solide blanc cristallise. On essore les cristaux formés, lave au méthanol puis à l'éther pour obtenir 3,8 g du composé attendu, F = 244°C

α_D = + 28,4 °(c = 0,5 ; DCM/MeOH : 50/50 ; v/v)

C) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-(4-isocyanato-4-phénylpipérid-1-yl) propyl]pipéridine, isomère (+)

On porte à reflux un mélange contenant 5,79 g du composé obtenu à l'étape précédente, 4,76 g de chlorure de thionyle dans 100 ml de dichloroéthane. Après 2 heures, il n'y a plus de dégagement gazeux, on évapore le milieu réactionnel puis on reprend dans l'acétone et évapore sous vide. On dissout le résidu dans 100 ml d'acétone, refroidit dans la glace puis on ajoute rapidement 1,3 g d'azidure de sodium dans 15 ml d'eau. Après 1 heure à TA, on évapore l'acétone puis on reprend par un mélange toluène/DCM. On lave la phase organique par NaOH 2N, par une solution saturée de NaCl, sèche sur Na_2SO_4 et évapore à 45°C le DCM puis on porte au reflux du toluène pendant 30 minutes. Le produit obtenu est utilisé tel quel à l'étape suivante.

D)

On fait barbotter de l'ammoniac gazeux dans 100 ml de solution toluènique obtenue à l'étape précédente, refroidie au bain de glace. Après quelques minutes, on

laisse revenir à TA, puis après 2 heures, on évapore le solvant, reprend à l'eau, puis par AcOEt. On filtre le précipité qui se forme entre les 2 phases puis on décante et lave la phase organique à l'eau, par une solution de K_2CO_3 à 10%, à l'eau, par une solution saturée de NaCl. On sèche sur Na_2SO_4 et évapore. La gomme formée est chromatographiée sur silice H en éluant par DCM/MeOH de(98/2 ; v/v) à (95/5 ; v/v). On dissout le produit obtenu dans l'acétone, ajoute une solution saturée d'HCl gaz dans l'AcOEt et essore le précipité formé. On obtient 1,2 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc, F = 192-194°C.

α_D = + 22,8° (c = 0,5 ; MeOH)

RMN : δ (ppm) : 1,0 à 2,6 : m : 12H ; 2,65 à 4,4 : m : 10H ; 5,5 : s : 2H ; 6,8 : s : 1H ; 7,0 à 7,8 : m : 13H ; 9,85 : s : 1H.

EXEMPLE 9

I, HCl : $-NR_3CONR_1R_2$ = -NHCON(CH_3)OCH_3, isomère (+)

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'EXEMPLE 8, en faisant réagir à l'étape D, le chlorhydrate de méthoxyméthylamine sur le composé obtenu à l'étape précédente, F = 165°C.

α_D = +22° (c = 0,5 ; MeOH).

RMN : δ (ppm) : 1,0 à 2,7 : m : 12H ; 2,7 à 4,4 : m : 16H ; 7,0 à 7,8 : m : 13H ; 10,35 : s : 1H.

EXEMPLE 10

I, HCl : $-NR_3CONR_1R_2$ = -NHCON(CH_3)$_2$, isomère (+)

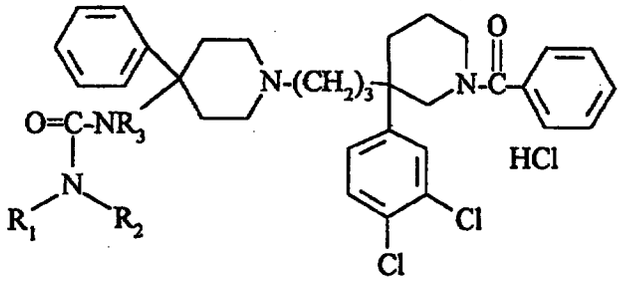
Dans 50 ml de méthanol, on dissout 5,4 g de *p*-toluènesulfonate de 4-(N',N'-diméthylureido)-4-phénylpipéridine obtenu à la PREPARATION 1 et 5 g de 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-formyléthyl)pipéridine, isomère (+), obtenu à l'EXEMPLE 8, étape A. On ajoute 0,7 ml d'acide acétique puis après 5 minutes, on ajoute 0,8 g de $NaBH_3CN$ dans 10 ml de méthanol et laisse sous agitation pendant une nuit à TA puis on verse le milieu réactionnel sur 150 ml de solution de Na_2CO_3 à 10 %. On extrait à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau puis on sèche sur $MgSO_4$ et évapore. Le résidu est chromatographié sur silice H en éluant par DCM puis DCM/MeOH (100/1 à 100/7 ; v/v). Le produit obtenu est repris par de l'éther chlorhydrique et les cristaux formés sont essorés. On obtient 6,38 g du composé attendu.

α_D = + 22,9° (c = 1 ; MeOH)

RMN : δ (ppm) : 1,1 à 2,7 : m : 12H ; 2,7 à 4,4 : m : 16H ; 6,25 : s : 1H ; 7,0 à 7,8 : m : 13H ; 10,4 : s : 1H.

En suivant le mode opératoire de l'EXEMPLE 10, on prépare les composés selon l'invention de configuration (R) décrit, dans le TABLEAU 3 :

TABLEAU 3



(I)

Exemples	$NR_3CONR_1R_2$	racémique ou α_D
11	-NHCONHCH$_3$	α_D = +23,3° (c = 1 ; MeOH)
12		α_D = +20,9° (c = 1 ; MeOH)

RMN de l'EXEMPLE 11 : δ (ppm) : 1,0 à 2,6 : m : 15H ; 2,65 à 4,4 : m : 10H ; 6,0 : s : 1H ; 6,85 : s : 1H ; 7,0 à 7,8 : m : 13H ; 10,15 : s : 1H.

RMN de l'EXEMPLE 12 : δ (ppm) : 1,0 à 2,7 : m : 12H ; 2,5 à 4,4 : m : 18H ; 6,8 : s : 1H ; 6,9 à 7,75 : m : 13H ; 10,4 : s : 1H.

EXEMPLE 13 I, HCl : -$NR_3CONR_1R_2$ = NHCON(CH$_3$)$_2$, isomère (-)

A) 1-Benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(2-formyléthyl)pipéridine, isomère (-).

Ce composé est obtenu à partir du 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-hydroxypropyl)pipéridine, isomère (-), en procédant comme à l'EXEMPLE 8, étape A.

α_D = -35,8° (c = 0,5 ; MeOH)

B)

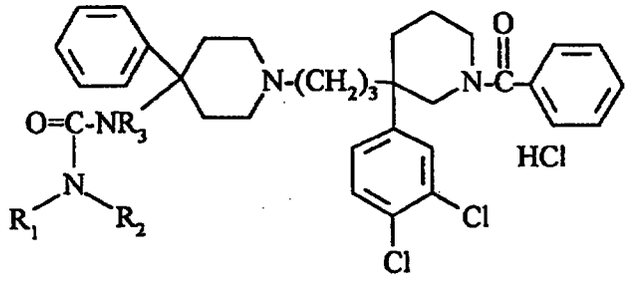
Le composé attendu est obtenu en procédant comme à l'EXEMPLE 10.

α_D = -21,6° (c = 0,5 ; MeOH).

RMN de l'EXEMPLE 13 : δ (ppm) : 1,1 à 2,8 : m : 12H ; 2,8 à 4,6 : m : 16H ; 6,3 : s : 1H ; 7,1 à 7,9 : m : 13H ; 10,1 : s : 1H.

A partir du composé obtenu à l'EXEMPLE 13, étape A, on prépare les composés selon l'invention, de configuration (S) décrits dans le TABLEAU 4 ci-dessous.

TABLEAU 4



(I)

Exemples	$NR_3CONR_1R_2$	racémique ou α_D
14	-$NHCONH_2$	α_D = -26° (c = 0,5 ; MeOH)
15	-$NHCONHCH_3$	α_D = -22,4° (c = 0,5 ; MeOH)

RMN de l'EXEMPLE 14 : δ (ppm) : 1,05 à 2,6 : m : 12H ; 2,6 à 4,4 : m : 10H ; 5,5 : se : 2H ; 6,8 : s : 1H ; 7,0 à 7,8 : m : 13H ; 9,9 : s : 1H.

RMN de l'EXEMPLE 15 : δ (ppm) : 1,0 à 2,6 : m : 15H ; 2,75 à 4,4 : m : 10H ; 5,9 : s : 1H ; 6,7 : s : 1H ; 7,0 à 7,8 : m : 13H ; 9,75 : s : 1H.

EXEMPLE 16

(I) : $NR_3CONR_1R_2$ = $NHCON(CH_3)_2$, isomère (+).

A)

(X) : R_3 = H ; R' = tBu.

On prépare un mélange contenant 300 ml de (+) 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-(3-benzènesulfonyloxypropyl)pipéridine, préparé selon WO 97/10211, 110 ml de méthyl isobutylcétone et 28,8 g d'ester *tert*-butylique de l'acide (4-phénylpipéridin-4-yl)carbamique puis on ajoute 17,28 g de carbonate de potassium et 17 ml d'eau et on chauffe à 70°C pendant 5 heures. On laisse refroidir à 50°C puis on ajoute 270 ml d'eau et on laisse revenir à TA. On décante la phase organique puis on sèche sur sulfate de magnésium et concentre. On obtient 69,82 g du composé attendu sous forme d'une huile de couleur jaune. Pureté HPLC : 90 %.

RMN : 1,2 ppm : s : 9H ; 1,8-2,4 ppm : m : 12H ; 2,8-3,6 ppm : m : 10H ; 7-7,6 ppm : m : 13H.

B)

(XI) : R_3 = H.

On mélange 61 g du composé de l'étape précédente en solution dans 200 ml de toluène et 120 ml de méthylisobutylcétone puis on ajoute en 30 minutes, 39 ml d'acide

chlorhydrique. On laisse revenir à TA puis on agite pendant 1 heure et demie. La phase aqueuse est extraite par 200 ml d'AcOEt puis on lui ajoute 49 ml de NaOH 10N. On extrait 2 fois par 200 ml de toluène puis on lave la phase toluènique 2 fois par 100 ml d'eau et on y ajoute 20 ml d'HCl concentré dans 100 ml d'eau. La phase aqueuse est décantée et on y ajoute 22 ml de NaOH 10N. On extrait par 200 ml de dichlorométhane, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre. On obtient 49,4 g du composé attendu. Pureté HPLC : 96 %.

RMN : 0,8-1,6 ppm : m : 12H ; 2-3,6 ppm : m : 10H ; 7-7,6 ppm : m : 13H.

C)

On prépare un mélange contenant 27,5 g de carbonyldiimidazole dans 275 ml de DCM, on refroidit à -5°C puis on ajoute en 45 minutes, sans dépasser 0°C, une solution de 44,48 g du composé de l'étape précédente dans 100 ml de DCM. Après 2 heures sous agitation, on introduit à -5°C, en 20 minutes, 14,57 g de diméthylamine gaz. On laisse revenir à la température ambiante puis on ajoute 350 ml d'eau. On décante la phase organique et on lave 3 fois par 100 ml d'eau. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre. On obtient 53,6 g du composé attendu sous forme d'une huile de couleur jaune. Pureté HPLC : 96,2 %.

EXEMPLE 17

On dissout à chaud 0,93 g d'acide fumarique dans 35 ml d'éthanol et l'on ajoute cette solution à 5 g du composé de l'Exemple 16 dans 15 ml d'éthanol. Après 15 minutes, le sel précipite et on laisse sous agitation 12 heures à TA. On filtre le sel formé puis on lave avec 10 ml d'éthanol. On filtre à nouveau et on sèche sous vide. On obtient 4,87 g du composé attendu. Pureté HPLC : 99 %.

EXEMPLE 18

On mélange une solution de 5 g de composé de l'Exemple 16 dans 10 ml d'acétone à une solution de 0,9 g d'acide succinique dans 40 ml d'acétone. Après 12 heures sous agitation à TA, on filtre le sel formé pour obtenir 4,87 g du composé attendu. Pureté HPLC : 98,2 %.

EXEMPLE 19

On mélange une solution de 8,02 g du composé de l'Exemple 16 dans 25 ml d'acétone et une solution de 1,57 g d'acide benzoïque dans 15 ml d'acétone. Après 3 heures sous agitation à TA, on filtre le sel formé puis on sèche sous vide à 50°C pour obtenir 7,48 g du composé attendu. Pureté HPLC : 99 %.

EXEMPLE 20

On prépare une solution de 14,8 g du composé de l'Exemple 16 dans 30 ml de dichlorométhane et on acidifie à pH = 1 par addition d'une solution d'éther chlorhydrique. Après 30 minutes sous agitation à TA, on concentre et reprend par 50 ml d'éther isopropylique. On filtre le sel formé puis on sèche sous vide à 50°C pour obtenir 13,94 g du composé attendu. Pureté HPLC : 94,5 %.

EXEMPLE 21

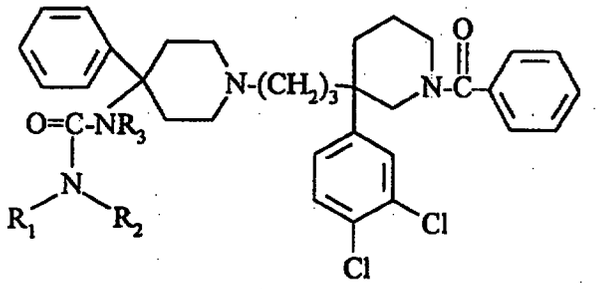
Composé de l'exemple 16	25 mg
Amidon prégélatinisé	78 mg
Lactose monohydrate	Q.S.
Magnésium stéarate	1,7 mg
pour une gélule n° 3 remplie à	220 mg

EXEMPLE 22

Composé de l'exemple 16	100 mg
Lactose monohydrate	Q.S.
Magnésium stéarate	1,7 mg
Eau purifiée	Q.S.
pour une gélule n° 3 remplie à	170 mg

REVENDICATIONS

1. Un composé de formule :



(I)

dans laquelle :

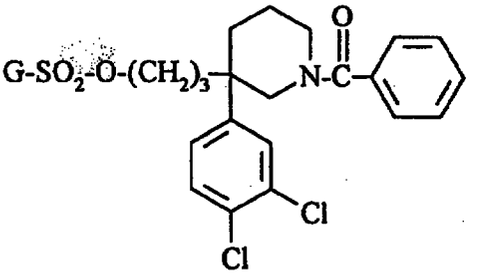
- R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène ou un $(C_1$-$C_3)$alkyle ;
- ou R_1 et R_2 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi : un pyrrolidin-1-yle, un pipéridin-1-yle, un morpholin-4-yle
- ou R_1 représente un méthyle et R_2 représente un méthoxy ;
- R_3 représente l'hydrogène ou un $(C_1$-$C_3)$alkyle ;

ainsi que ses sels avec des acides minéraux ou organiques et ses solvats.

2. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un méthyle.
3. Un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 de formule (I) dans laquelle R_3 représente l'hydrogène.
4. Un composé selon l'une quelconque des revendications 2 ou 3 sous forme d'isomère (+) de configuration (R).
5. Le 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(N',N'-diméthyluréido)-4-phénylpipéridin-1-]propyl]pipéridine, et ses sels et solvats.
6. Le 1-benzoyl-3-(3,4-dichlorophényl)-3-[3-[4-(N',N'-diméthyluréido)-4-phénylpipéridin-1-]propyl]pipéridine, sous forme d'isomère (+), et ses solvats.
7. Un procédé pour la préparation d'un composé de formule (I), selon la revendication 1, de ses sels et de ses solvats, caractérisé en ce que :

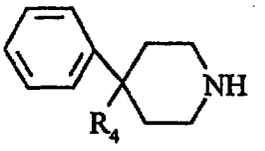
a1) on traite un composé de formule :

* C L M S *



(II)

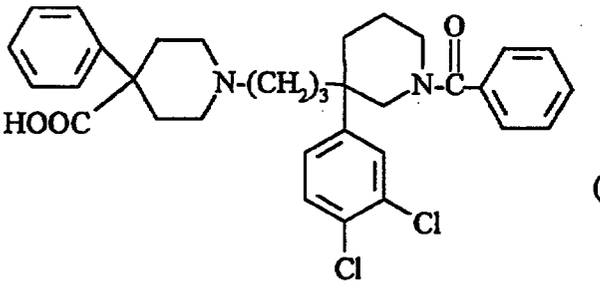
dans laquelle G représente un groupe méthyle, phényle, tolyle ou trifluorométhyle, avec un dérivé de pipéridine de formule :



(III)

dans laquelle R_4 représente un groupe $NR_3CONR_1R_2$ ou un groupe COOH , R_1, R_2 et R_3 étant tels que définis dans la revendication 1 ;

b1) lorsque R_4 = COOH on transforme le composé ainsi obtenu de formule :



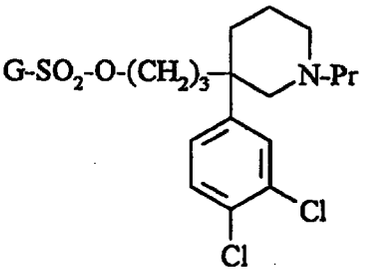
(III bis)

en un composé de formule (I) ;

c1) on transforme éventuellement le composé ainsi obtenu à l'étape a1) ou à l'étape b1) en un de ses sels ou solvats.

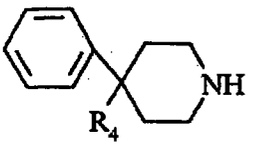
8. Un procédé pour la préparation d'un composé de formule (I), selon la revendication 1, de ses sels et de ses solvats, caractérisé en ce que

a2) on traite un composé de formule :



(IV)

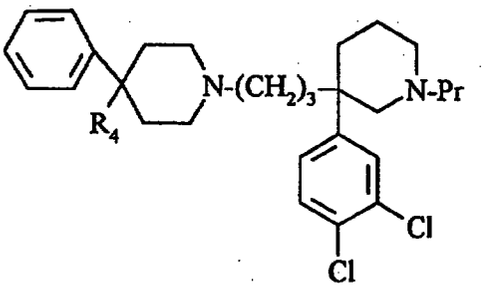
dans laquelle G est tel que défini à la revendication 9, et Pr représente un groupe protecteur choisi parmi le groupe trityle, *tert*-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, avec un dérivé de pipéridine de formule :



(III)

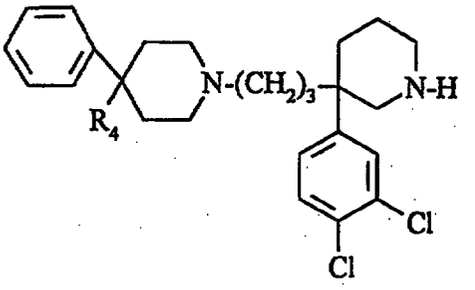
dans laquelle R_4 représente un groupe $NR_3CONR_1R_2$ ou un groupe COOH ;

b2) on élimine sélectivement le groupe protecteur Pr du composé ainsi obtenu de formule :



(V)

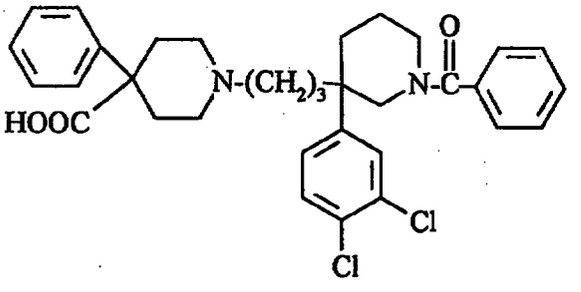
c2) on traite le composé ainsi obtenu de formule :



(VI)

avec un halogénure de benzoyle ;

d2) lorsque le groupe R_4 = COOH on transforme le composé ainsi obtenu de formule :



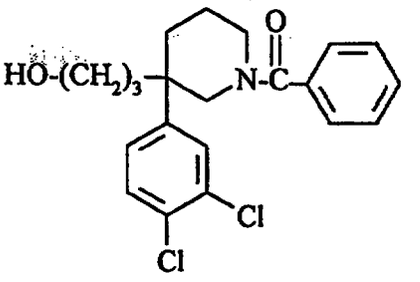
(III bis)

en un composé de formule (I) ;

e2) on transforme éventuellement le composé ainsi obtenu à l'étape c2) ou à l'étape d2) en un de ses sels ou solvats.

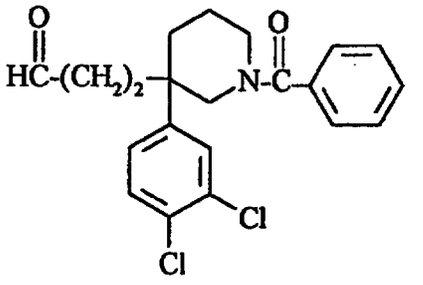
9. Un procédé pour la préparation d'un composé de formule (I), selon la revendication 1, de ses sels et de ses solvats, caractérisé en ce que :

a3) on oxyde un alcool de formule :



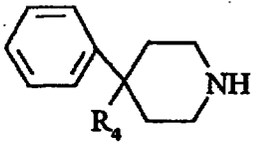
(VII)

b3) on traite l'aldéhyde ainsi obtenu de formule :



(VIII)

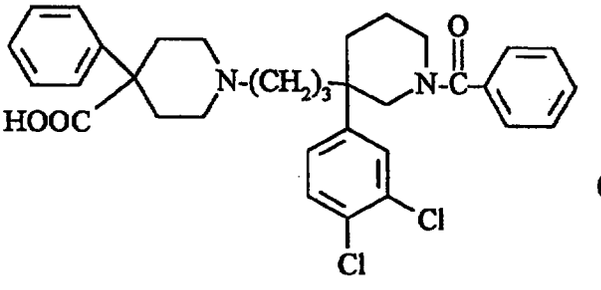
avec un dérivé de pipéridine de formule :



(III)

dans laquelle R_4 est tel que défini dans la revendication 9 ;

c3) lorsque R_4 = COOH on transforme le composé ainsi obtenu de formule :



(III bis)

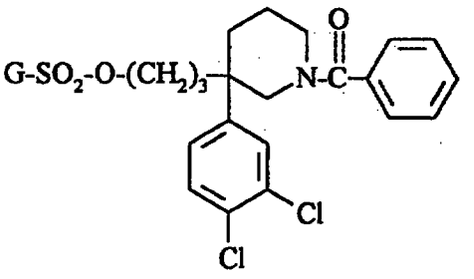
en un composé de formule (I) ;

d3) on transforme éventuellement le composé ainsi obtenu à l'étape b3) ou à l'étape c3) en un de ses sels ou solvats.

10 Un procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, de ses sels et de ses solvats caractérisé en ce que :

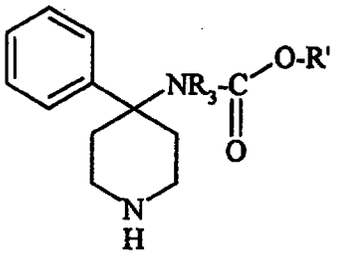
a4) on traite un composé de formule :

* C L M S *



(II)

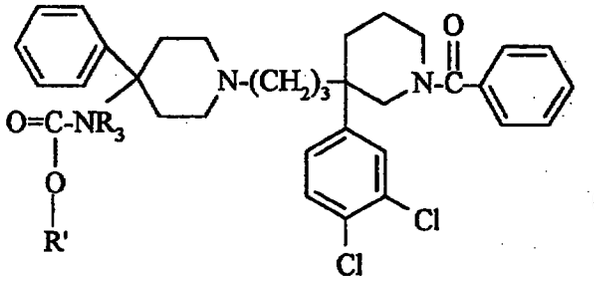
en présence d'une base, avec l'ester *tert*-butylique de l'acide (4-phénylpipéridin-4-ylcarbamique de formule :



(IX)

dans laquelle R' = (C_1-C_6)alkyle ;

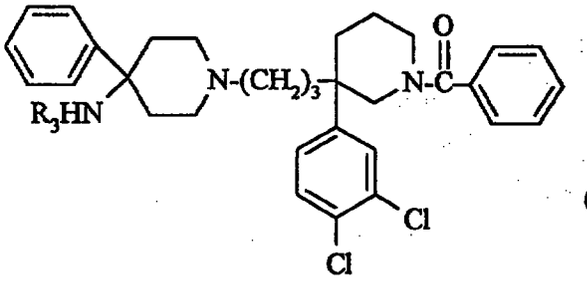
b4) le composé ainsi obtenu de formule :



(X)

est déprotégé par action d'un acide ;

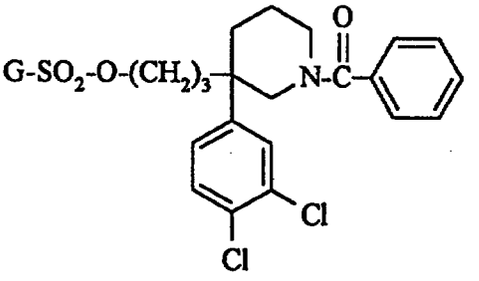
c4) le composé ainsi obtenu de formule :



(XI)

est traité d'abord par un dérivé réactif de l'acide carbonique, en présence ou en l'absence d'une base, puis avec une amine de formule NR_1R_2 pour obtenir le composé de formule (I) attendu.

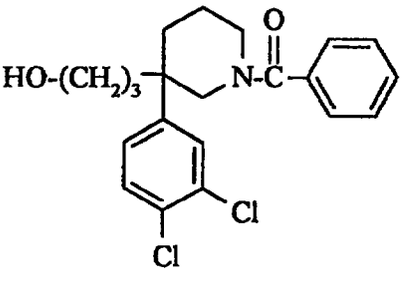
11. Un procédé selon la revendication 7 ou 10 pour la préparation d'un composé de formule (I) ayant la configuration (R), de ses sels et de ses solvats, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule :



(II)

dans laquelle G est tel que défini à la revendication 7, sous forme d'isomère (+).

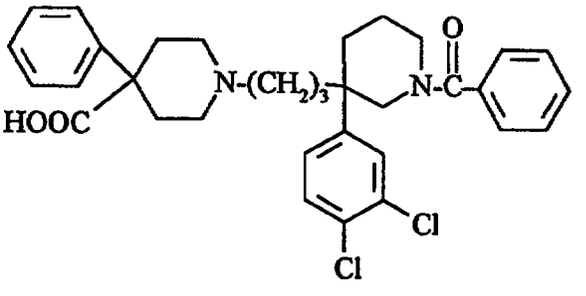
12. Un procédé selon la revendication 9 pour la préparation d'un composé de formule (I) ayant la configuration (R), de ses sels et de ses solvats, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un alcool de formule :



(VII)

sous forme d'isomère (+).

13. Un composé de formule :



(III bis)

sous forme racémique ou sous forme optiquement pure,
ainsi que ses sels.

14. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou l'un de ses sels et solvats pharmaceutiquement acceptables.

15 Utilisation d'un composé de formule (I) ou de l'un de ses sels et solvats pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés à

traiter toute pathologie où la neurokinine B et les récepteurs NK_3 humains sont impliqués.

16 Utilisation selon la revendication 15 pour la préparation de médicaments destinés à traiter les troubles respiratoires.

17 Utilisation selon la revendication 15 pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies du système nerveux central.

18 Utilisation selon la revendication 15 pour la préparation de médicaments destinés à traiter la douleur.

19 Utilisation selon la revendication 15 pour la préparation de médicaments destinés à traiter les troubles du système gastrointestinal.

