

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية و التجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :  
**MA 28707 B1**

(51) Cl. internationale :  
**A61K 31/4427; A61P 1/08**

(43) Date de publication :  
**01.06.2007**

---

(21) N° Dépôt :  
**29597**

(22) Date de Dépôt :  
**29.12.2006**

(30) Données de Priorité :  
**06.07.2004 DE 10 2004 032 651.7**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2005/006779 23.06.2005**

(71) Demandeur(s) :  
**BAYER HEALTHCARE AG, 51368 Leverkusen (DE)**

(72) Inventeur(s) :  
**KRAHN, Thomas ; THIELEMANN, Wolfgang ; ROSENRETER, Ulrich ; DIEDRICHS, Nicole ; KRÄMER, Thomas**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO**

---

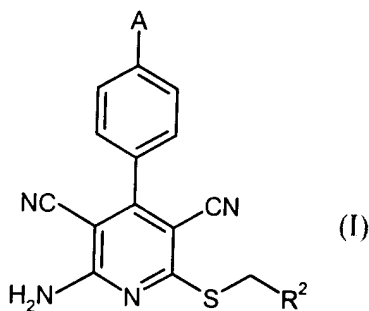
(54) Titre : **UTILISATION DE 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINES SUBSTITUEES LORS DU TRAITEMENT DE NAUSEES ET DE VOMISSEMENTS**

(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE L'UTILISATION DE 2-THIO-3,5-DICYANO-4-PHENYL-6-AMINOPYRIDINES SUBSTITUEES DE FORMULE (I) POUR LA PRODUCTION D'UN MÉDICAMENT POUR LA PROPHYLAXIE ET/OU LE TRAITEMENT DE NAUSÉES ET DE VOMISSEMENTS.

Utilisation de 2-thio-3,5-dicyano-4-phényl-6-aminopyridines substituées lors du traitement de nausées et de vomissements

Résumé

La présente invention se rapporte à l'utilisation de 2-thio-3,5-dicyano-4-phényl-6-aminopyridines substituées de formule (I)



pour la production d'un médicament pour la prophylaxie et/ou le traitement de nausées et de vomissements.

Nombre de lignes : 376

1

Utilisation de 2-thio-3,5-dicyano-4-phényl-6-aminopyridines substituées lors du traitement de nausées et de vomissements

La présente invention se rapporte à l'utilisation de 2-thio-3,5-dicyano-4-phényl-6-aminopyridines substituées de formule (I) pour la production d'un médicament pour la prophylaxie et/ou le traitement de nausées et de vomissements.

On sait que les phosphates d'adénosine et l'adénosine elle-même accélèrent en général le réveil des patients lorsqu'ils sont administrés après l'anesthésie. On remarque aussi que les patients traités de cette façon souffrent moins de nausées et de vomissements.

Les nausées et les vomissements peuvent être causés, entre autres, par une thérapie médicale, par exemple une chimiothérapie pour le traitement des tumeurs avec des substances alkylantes telles, par exemple, altrétamine, busulfan, carmustine, chlorambucil, cyclophosphamide, cytoxan, dacarbazine, phosphate d'estramustine, fotémustine, ifosfamide, lomustine, melphalan, miltéfosine, nimustine, procarbazine, streptozocine, témozolomide, thiotépa et trofosfamide ; avec des antibiotiques cytotoxiques telles par exemple, azacitidine, bléomycine, dactinomycine, daunorubicine, doxorubicine, épiburicine, idarubicine, mitomycine, mitoxantrone, néocarzinostatine, pirarubicine et valrubicine ; avec des antimétabolites tels par exemple, acapécitabine, carmofur, cladribine, clofarabine, cytarabine, décarbazine, doxiluridine, floxuridine, phosphate de fludarabine, fluorouracil, acide folique, gemcitabine, leucovorine, masoprocol, mercaptopurine, méthotrexate, pemetrexed, pentostatine, raltitrexed et tégafur ; avec des alcaloïdes tels, par exemple, docétaxel, étoposide, irinotécan, paclitaxel, teniposide, topotécan, topotécan, vinblastine, vincristine, vindésine et vinorelbine ; ou avec d'autres agents chimiothérapeutiques tels, par exemple, carboplatine, cisplatine, hydroxyurée, lobaplatine, nédaplatine et oxaliplatine, et des combinaisons de ceux-ci ; dans une chimiothérapie des infections bactériennes avec des antibiotiques sulfonamides telles, par exemple, sulfaméthoxazole et sulfisoxazole ; avec des antibiotiques macrolides telles, par exemple, érythromycine, azithromycine, clarithromycine et dirithromycine ; avec des antibiotiques fluoroquinolones telles, par exemple, ciprofloxacine, lévofloxacine et gatifloxacine ; avec des antibiotiques oxazolidinones telles, par exemple, linézolide ; dans une chimiothérapie des infections virales avec des composés actifs antiviraux tels, par exemple, abacavir, didanosine, emtricitabine, indinavir, ténofovir, zalacitabine, zidovudine, délavirdine, amprénavir, fosamprénavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, stavudine et acyclovir ; ou dans une thérapie des dépressions avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase tels, par exemple, selegiline, isocarboxazide et sulfate de tranylecypromine ; dans le traitement des maladies respiratoires telles la COPD avec des inhibiteurs de l'enzyme PDE 4 tels, par

exemple, cilomilast ou roflumilast ; par le syndrome d'irradiation, la radiothérapie, l'irradiation du thorax ou du bas de l'estomac, comme, par exemple, dans le traitement du cancer ; par des poisons et des substances toxiques, comme celles résultant, par exemple, des maladies ou des infections métaboliques (par exemple, l'inflammation de la muqueuse gastrique) ; pendant la grossesse ; par les troubles vestibulaires tels, par exemple, le mal des transports ou le vertige, par la nausée à la suite d'une opération, et le blocage gastro-intestinal ; une activité gastro-intestinale réduite, par la douleur viscérale, telle, par exemple, dans l'infarctus cardiaque ou la péritonite ; par la migraine ; par une augmentation ou une réduction de la pression intracrânienne telle, par exemple, dans le mal d'altitude et par les analgésiques opioïdes tels la morphine.

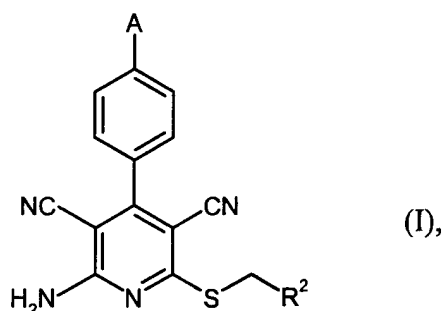
Dans le WO 02/069982 A1, l'action antiémétique des agonistes A1, de préférence des agonistes A1 partiels, est décrite à l'aide de structures analogues de l'adénosine.

Actuellement, on vient de constater avec surprise que les agonistes de l'adénosine non analogues de l'adénosine, à la fois spécifiques et non spécifiques, conviennent pour la production de médicaments pour la prophylaxie et/ou le traitement de nausées et de vomissements chez les mammifères, en particulier chez les hommes.

Ceci s'applique de préférence pour les composés de formule (I), dont la préparation et l'utilisation comme médicaments, en particulier pour le traitement des maladies cardiovasculaires, ont été décrites en détail dans le WO 03/053441 et le WO 03/008384. Les composés y mentionnés en général et notamment les composés spécifiquement y mentionnés constituent une partie explicite de la description de la présente invention.

Les composés de formule (I) sont des agonistes de l'adénosine non analogues de l'adénosine à la fois spécifiques du récepteur A1 (action agoniste du récepteur A1 à l'adénosine supérieure d'environ un facteur de 10 par comparaison à l'effet agoniste sur les autres récepteurs à l'adénosine, A2a, A2b et A3) et non spécifiques du récepteur A1 (au moins un autre effet agoniste sur l'un des autres récepteurs à l'adénosine A2a, A2b ou A3, qui ne diffère pas d'un facteur de 10 de l'effet agoniste de A1).

La présente invention se rapporte ainsi à l'utilisation de composés de formule (I)



dans lesquels

A est un radical  $-O-(CH_2)_n-O-R^{1a}$  ou  $-NH-C(=O)-R^{1b}$ ,

où

5 n est un nombre 2, 3 ou 4,

$R^{1a}$  est hydrogène ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle,

$R^{1b}$  est (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxy, mono- ou di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino,

et

10  $R^2$  est pyridyle ou thiazolyle qui, pour sa part, peut être substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle, halogène, amino, diméthylamino, acétylamino, guanidino, pyridylamino, thiénylyle, furylyle, imidazolyle, pyridyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylpipérazinyle, pyrrolidinyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyrimidinyle, pyrazinyle,  
 15 thiazolyle facultativement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle ou phényle facultativement substitué jusqu'à trois fois par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alcoxy,

et de leurs sels, hydrates, hydrates de sels et solvates,

20 pour la production d'un médicament pour la prophylaxie et/ou le traitement de nausées et de vomissements.

L'utilisation conformément à l'invention de composés de formule (I),

dans lesquels

A est un radical  $-O-(CH_2)_n-O-R^{1a}$  ou  $-NH-C(=O)-R^{1b}$ ,

où

25 n est le nombre 2,

$R^{1a}$  est hydrogène ou méthyle,

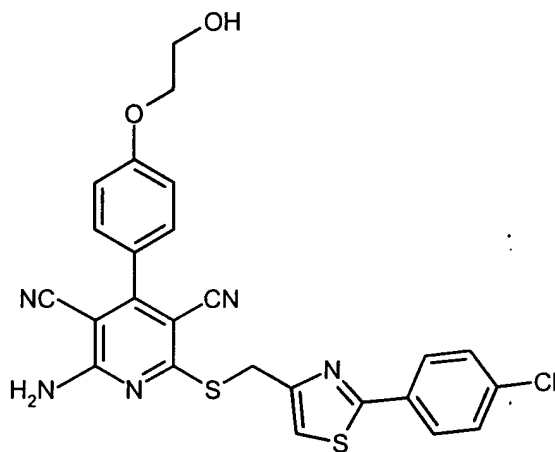
$R^{1b}$  est méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, isobutyle ou tert-butyle,

et

R<sup>2</sup> est pyridyle ou thiazolyle qui, pour sa part, peut être substitué par méthyle, chlore, amino, diméthylamino, acétylamino, guanidino, 2-pyridylamino, 4-pyridylamino, thiényle, pyridyle, morpholinyle, 2-méthylthiazol-5-yl, phényle, 4-chlorophényle ou 3,4,5-triméthoxyphényle,

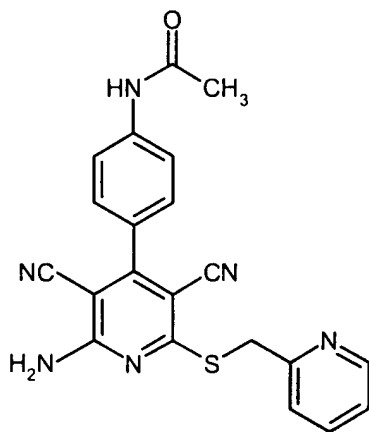
5 et de leurs sels, hydrates, hydrates de sels et solvates, est préférée.

L'utilisation conformément à l'invention du composé ayant la structure suivante (correspondant à l'exemple 6 du WO 03/053441)



10 et de ses sels, hydrates, hydrates de sels et solvates, est particulièrement préférée.

L'utilisation conformément à l'invention du composé ayant la structure suivante (correspondant à l'exemple 1 du WO 03/008384)



15 et de ses sels, hydrates, hydrates de sels et solvates, est de même particulièrement préférée.

- En fonction du modèle de substitution, les composés de formule (I) peuvent exister dans des formes stéréoisomères, qui agissent comme image et image-miroir (énantiomères) ou qui n'agissent pas comme image et image-miroir (diastéréomères). L'invention se rapporte à la fois à l'utilisation des
- 5 énantiomères ou des diastéréomères et à leurs mélanges respectifs. Juste à l'instar des diastéréomères, les formes racémiques peuvent être séparées en constituants stéréoisomériquement uniformes d'une manière connue. De même, la présente invention se rapporte également à l'utilisation des autres tautomères des composés de formule (I) et de leurs sels.
- 10 Les sels des composés de formule (I) peuvent être des sels physiologiquement acceptables des substances conformément à l'invention avec des acides minéraux, des acides carboxyliques ou des acides sulfoniques. Les sels particulièrement préférés sont, par exemple, ceux avec l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide méthanesulfonique, l'acide
- 15 éthanesulfonique, l'acide toluènesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide naphthalènedisulfonique, l'acide trifluoroacétique, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide lactique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide fumarique, l'acide maléique ou l'acide benzoïque.
- Les sels pouvant être mentionnés sont également des sels avec des bases
- 20 habituelles, tels, par exemple, les sels de métaux alcalins (par exemple, les sels de sodium ou de potassium), les sels de métaux alcalino-terreux (par exemple, les sels de calcium ou de magnésium) ou les sels d'ammonium, dérivés de l'ammoniaque ou d'amines organiques, comme par exemple la diéthylamine, la triéthylamine, l'éthyldiisopropylamine, la procaïne, la dibenzylamine, la N-
- 25 méthylmorpholine, la dihydroabiétylamine, la 1-éphénamine ou la méthylpipéridine.
- Les hydrates ou les solvates sont désignés conformément à l'invention comme des formes des composés de formule (I) qui, à l'état solide ou liquide, forment un composé moléculaire ou un complexe par hydratation avec de l'eau ou
- 30 coordination avec des molécules de dissolvant. Les exemples d'hydrates sont les sesquihydrates, les monohydrates, les dihydrates ou les trihydrates. De même, les hydrates ou les solvates de sels des composés conformément à l'invention sont également appropriés.
- En outre, l'invention divulgue également l'utilisation de promédicaments des
- 35 composés de formule (I). Les promédicaments sont désignés conformément à l'invention comme les formes des composés de formule (I) qui peuvent en soi être biologiquement actives ou inactives, mais qui peuvent être converties en forme correspondante biologiquement active dans des conditions physiologiques (par exemple, métaboliques ou solvolytiques).
- 40 Dans le contexte de la présente invention, les substituants, sauf indication contraire, ont les significations suivantes :

Halogène en général représente le fluor, le chlore, le brome ou l'iode. Le fluor, le chlore ou le brome sont préférés. Le fluor ou le chlore sont très particulièrement préférés.

5 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyle en général représente un radical alkyle à chaîne linéaire ou ramifié ayant 1 à 4 atomes de carbone. Par exemple, on peut mentionner ce qui suit : méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, isobutyle et tert-butyle.

10 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alcoxy en général représente un radical alcoxy à chaîne linéaire ou ramifié ayant 1 à 4 atomes de carbone. Par exemple, on peut mentionner ce qui suit : méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, isobutoxy et tert-butoxy.

15 Mono- ou di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino en général représente un groupe aminé ayant un ou deux substituants alkyles à chaîne linéaire ou ramifiés, identiques ou différents, qui contiennent dans chaque cas 1 à 4 atomes de carbone. Par exemple, on peut mentionner ce qui suit : méthylamino, éthylamino, n-propylamino, isopropylamino, t-butylamino, *N,N*-diméthylamino, *N,N*-diéthylamino, *N*-éthyl-*N*-méthylamino, *N*-méthyl-*N*-n-propylamino, *N*-isopropyl-*N*-n-propylamino et *N*-t-butyl-*N*-méthylamino.

20 La présente invention se rapporte aussi à une méthode pour la prophylaxie et/ou le traitement des nausées et des vomissements au moyen d'un composé de formule (I).

25 En thérapie médicale, l'emploi préféré est la prophylaxie (c'est-à-dire l'administration d'une substance avant l'exposition du patient à un stimulus connu de la nausée et du vomissement, par exemple la chimiothérapie, l'irradiation, l'anesthésie complète).

Un autre objectif de la présente invention est une composition pharmaceutique contenant un composé de formule (I).

30 Toutes les formes habituelles d'administration conviennent pour l'administration des composés de formule (I), c'est-à-dire par voie orale, parentérale, inhalative, nasale, sublinguale, rectale, locale comme, par exemple, en implants ou stents, ou par voie externe comme, par exemple, transdermique. Dans le cas de l'administration parentérale, l'administration intraveineuse, intramusculaire et sous-cutanée peuvent être mentionnées en particulier, par exemple comme un dépôt sous-cutané.

35 Aux dépens des propriétés pharmacocinétiques des composés de formule (I), leur utilisation conformément à l'invention en thérapie orale est préférée.

40 Les composés actifs peuvent être administrés seuls ou sous la forme de préparations. Pour l'administration orale, les préparations appropriées sont, entre autres, des comprimés, des capsules, des pellets, des comprimés enrobés, des pilules, des granulés, des aérosols solides et liquides, des sirops, des



émulsions, des suspensions et des solutions. Ici, le composé actif doit être présent en quantité réalisant une action thérapeutique.

5 La dose et/ou la formulation dépend aussi, entre autres, de la cause sous-jacente, de l'âge et de l'état du patient et est finalement laissée à la discrétion du médecin, du pharmacien ou du vétérinaire. En général, la dose pour traiter un homme adulte sera dans la marge de 0.01 à 5000 mg par jour, de préférence de 0.5 à 1000 mg par jour. La dose quotidienne peut être administrée ici comme une dose individuelle ou sous la forme d'un nombre de sous-doses à des intervalles appropriés, par exemple, comme deux, trois, quatre sous-doses  
10 par jour ou plus.

D'après la substance active du traitement, les formulations peuvent ici contenir entre 0.1 et 99% de composé actif, convenablement 25-95% dans le cas des comprimés et des capsules et 1-50% dans le cas des formulations liquides, ceci signifie que le composé actif doit être présent en quantités suffisantes pour  
15 réaliser la gamme posologique indiquée.

A cette fin, les composés actifs peuvent être convertis en préparations habituelles d'une manière connue per se. Ceci a lieu en utilisant des transporteurs, des excipients, des solvants, des véhicules, des émulsifiants et/ou des dispersants inertes, non toxiques, pharmaceutiquement appropriés.

20 Les excipients appropriés pouvant être mentionnés sont, par exemple, l'eau, les solvants organiques non toxiques tels, par exemple, les paraffines, les huiles végétales (par exemple, l'huile de sésame), les alcools (par exemple, l'éthanol, le glycérol), les glycols (par exemple, le polyéthylène glycol), les transporteurs solides tels les minéraux moulus naturels ou synthétiques (par exemple, le talc  
25 ou les silicates), les sucres (par exemple, le lactose), les émulsifiants, les dispersants (par exemple, la polyvinylpyrrolidone) et les glissants (par exemple, le sulfate de magnésium).

Dans le cas de l'administration orale, les comprimés peuvent naturellement contenir aussi des additifs tels le citrate de sodium avec des substances  
30 additionnelles comme l'amidon, la gélatine et semblables. Les préparations aqueuses pour l'administration orale peuvent également être traitées avec des exhausteurs de la saveur ou des colorants.

Un autre objectif de la présente invention est l'utilisation d'une association  
35 d'un ou de plusieurs composés de formule (I) avec un ou plusieurs autres composés actifs. Les composés actifs associés appropriés sont, par exemple, d'autres composés actifs qui conviennent pour la prophylaxie et/ou le traitement des nausées et des vomissements; à titre d'exemple et préféablement, les antagonistes 5HT<sub>3</sub> mentionnés, tels, par exemple, ondansétron, granisétron, palonosétron, tropisétron, ramosétron. En  
40 outre, les agonistes de l'adénosine décrits ici conviennent pour une association avec des antagonistes de la neurokinine, des antagonistes de la dopamine, des

cannabinoïdes et d'autres thérapies pour la prophylaxie et/ou le traitement des nausées et des vomissements.

**Section expérimentale :**

**Tests de haut-le-cœur induit par l'émétine chez des furets :**

- 5 La détermination de l'action antiémétique suit la méthode décrite par Gardner et al. dans Brit. J. Pharmacol., 116, 3158-3163, 1995.

Soixante minutes avant l'administration de la substance d'essai, les furets sont mis dans des cages individuelles en acier inoxydable (40 x 50 x 34 cm) ayant un plancher grillagé. Les animaux sont ensuite traités avec de l'émétine (2 mg/kg p.o.) et observés immédiatement pendant une période de 2 heures quant aux points suivants :

- Le nombre de furets affichant des signes de haut-le-cœur et de vomissement ;
- la latence jusqu'au haut-le-cœur initial (heures, minutes, secondes) ;
- 15 - la latence jusqu'au vomissement initial (heures, minutes, secondes) ;
- le haut-le-cœur (la fréquence) ;
- le vomissement (la fréquence) ;
- le nombre de nausées ;
- la durée moyenne des périodes de vomissement (minutes, secondes) ;
- 20 - les effets secondaires sérieux sur le comportement.

Le haut-le-cœur conformément à l'invention est défini comme un mouvement respiratoire rythmique contre les cordes vocales fermées, alors que le vomissement conformément à l'invention est défini comme une expulsion forcée du contenu du haut de l'estomac et des intestins.

- 25 32 furets sont étudiés. La substance d'essai est administrée par voie orale en deux doses, soixante minutes avant l'administration de l'émétine, et comparée à un groupe témoin. L'ondansétron (16 mg/kg p.o.) est administré dans les mêmes conditions expérimentales et sert comme substance de référence.

Les 32 furets sont utilisés de façon répétée afin d'étudier 4 substances d'essai.

- 30 Le programme d'administration de l'expérience étalé sur trois semaines est le suivant :

Semaine 1 :

- 8 furets pour le témoin de solvant
- 8 furets pour la dose 1 de la substance 1
- 35 8 furets pour la dose 2 de la substance 1
- 8 furets pour la substance de référence

Semaine 2 :

- 8 furets pour la dose 1 de la substance 2
- 8 furets pour la dose 2 de la substance 2
- 8 furets pour la dose 1 de la substance 3
- 5 8 furets pour la dose 2 de la substance 3

Semaine 3 :

- 8 furets pour le témoin de solvant
- 8 furets pour la dose 1 de la substance 4
- 8 furets pour la dose 2 de la substance 4
- 10 8 furets pour la substance de référence

Les quantités sont analysées et le test de student est appliqué pour la comparaison des groupes traités au groupe témoin.

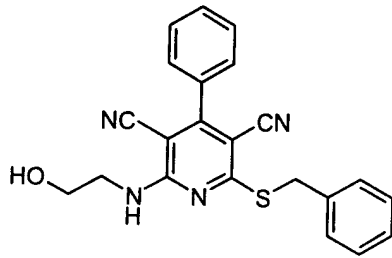
Les données quantitatives sont analysées, le test de probabilité exact de Fisher étant appliqué pour la comparaison des groupes traités au groupe témoin.

15 **Résultat :**

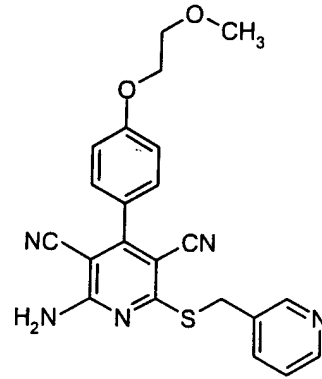
- La substance de référence, l'ondansétron, (16 mg/kg p.o.) a réduit significativement l'occurrence quantitative de haut-le-cœur et de vomissement (induits par l'émétine). Le vomissement est uniquement induit chez l'un des 16 furets.
- 20 La substance 1 et la substance 2 n'ont pas d'effet antiémétique significatif chez les furets auxquels l'émétine est administrée en une dose de 0.3 et de 3.0 mg/kg p.o. D'autre part, la substance 3 et la substance 4 ont significativement prévenu le vomissement induit par l'émétine. L'administration de 0.3 et de 3.0 mg/kg p.o. de substance 4, 60 minutes avant l'administration de l'émétine,
- 25 a significativement réduit l'occurrence quantitative de haut-le-cœur et de vomissement (induits par l'émétine). Le vomissement n'est induit chez aucun des furets traités avec 3.0 mg/kg p.o.

Structures des substances 1 à 4 :

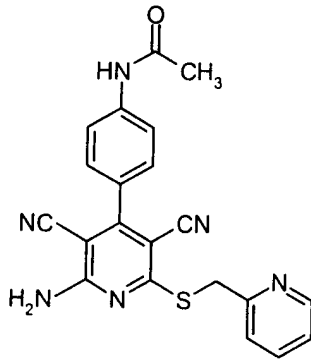
Substance 1



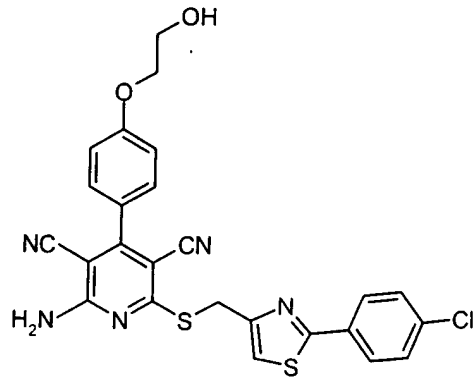
Substance 2



Substance 3

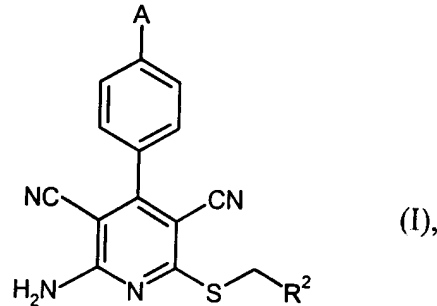


Substance 4



**Revendications du brevet**

1. L'utilisation de composés de formule (I)



dans lesquels

5 A est un radical  $-O-(CH_2)_n-O-R^{1a}$  ou  $-NH-C(=O)-R^{1b}$ ,  
où

n est un nombre 2, 3 ou 4,

$R^{1a}$  est hydrogène ou  $(C_1-C_4)$ -alkyle,

10  $R^{1b}$  est  $(C_1-C_4)$ -alkyle,  $(C_1-C_4)$ -alcoxy, mono- ou di- $(C_1-C_4)$ -alkylamino,

et

15  $R^2$  est pyridyle ou thiazolyle qui, pour sa part, peut être substitué par  $(C_1-C_4)$ -alkyle, halogène, amino, diméthylamino, acétylamino, guanidino, pyridylamino, thiényle, furyle, imidazolyle, pyridyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, N- $(C_1-C_4)$ -alkylpipérazinyle, pyrrolidinyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, thiazolyle facultativement substitué par  $(C_1-C_4)$ -alkyle ou phényle facultativement substitué jusqu'à trois fois par halogène,  $(C_1-C_4)$ -alkyle ou  $(C_1-C_4)$ -alcoxy,

20 et de leurs sels, hydrates, hydrates de sels et solvates

pour la production d'un médicament pour la prophylaxie et/ou le traitement de nausées et de vomissements.

2. L'utilisation telle revendiquée dans la revendication 1 de composés de formule (I).

25 dans lesquels

A est un radical  $-O-(CH_2)_n-O-R^{1a}$  ou  $-NH-C(=O)-R^{1b}$ ,  
où

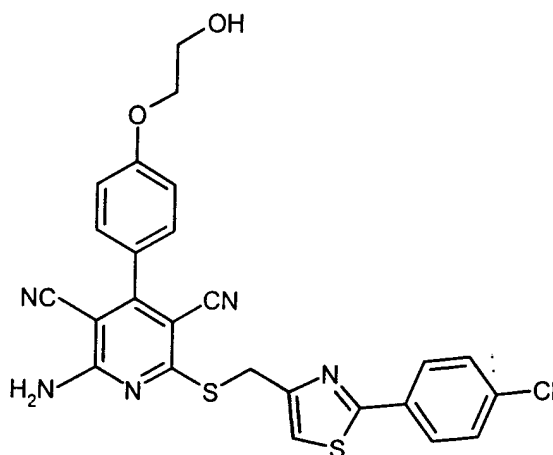
n est le nombre 2,

$R^{1a}$  est hydrogène ou méthyle,  
 $R^{1b}$  est méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, isobutyle ou tert-butyle,

et

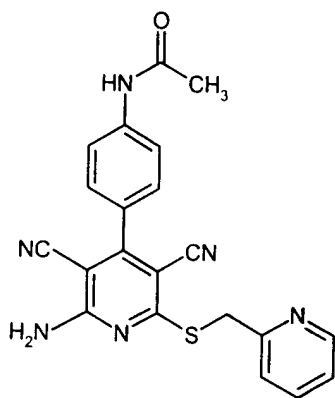
5  $R^2$  est pyridyle ou thiazolyle qui, pour sa part, peut être substitué par méthyle, chlore, amino, diméthylamino, acétylamino, guanidino, 2-pyridylamino, 4-pyridylamino, thiényle, pyridyle, morpholinyle, 2-méthylthiazol-5-yl, phényle, 4-chlorophényle ou 3,4,5-triméthoxyphényle,

10 3. L'utilisation telle revendiquée dans la revendication 1 du composé ayant la structure suivante



et de ses sels, hydrates, hydrates de sels et solvates.

15 4. L'utilisation telle revendiquée dans la revendication 1 du composé ayant la structure suivante



et de ses sels, hydrates, hydrates de sels et solvates.

5. L'utilisation telle revendiquée dans l'une des revendications 1 à 4, qui se caractérise par le fait que le médicament est administré par voie orale.
6. L'utilisation telle revendiquée dans l'une des revendications 1 à 5, qui se caractérise par le fait que le médicament est utilisé pour la prophylaxie.
- 5 7. Une méthode pour la prophylaxie et/ou le traitement des nausées et des vomissements au moyen d'un composé de formule (I), comme défini dans l'une des revendications 1 à 4.
8. Une composition pharmaceutique pour le traitement des nausées et des vomissements, contenant un composé de formule générale (I), comme défini dans l'une des revendications 1 à 4.
- 10

