



## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 29007 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/47; A61P 29/00; C07D 215/26**
- (43) Date de publication : **01.11.2007**

- 
- (21) N° Dépôt : **29870**
- (22) Date de Dépôt : **04.05.2007**
- (30) Données de Priorité : **15.10.2004 IT MI 2004 A 001963**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2005/010412 27.09.2005**
- (71) Demandeur(s) : **ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A., Via Walter Tobagi, 8 I-20068 Peschiera Borromeo (IT)**
- (72) Inventeur(s) : **FELICETTI, Patrizia ; FINCHAM, Christopher, Ingo ; GIOLITTI, Alessandro ; MAGGI, Carlo, Alberto ; QUARTARA, Laura ; ROSSI, Cristina**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

- 
- (54) Titre : **ANTAGONISTES DE BRADYKININE NON-PEPTIDIQUES ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONSTITUEES DE CES COMPOSES**
- (57) Abrégé : **LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE DES COMPOSÉS NON PEPTIDIQUES POSSÉDANT UNE ACTIVITÉ D'ANTAGONISTES SÉLECTIFS DES RÉCEPTEUR B2 DE BRADYKININE (BK). CES COMPOSÉS SONT CHIMIQUEMENT CARACTÉRISÉS PAR LA PRÉSENCE D'UN ACIDE AMINÉ ALPHA SUBSTITUÉ AVEC UN GROUPE CYCLIQUE ET PAR UN GROUPE TÉTRAALKYLAMMONIUM 6.**

ABREGE

ANTAGONISTES DE BRADYKININE NON-PEPTIDIQUES ET  
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONSTITUEES DE CES  
5 COMPOSES

Composés non peptidiques possédant une activité d'antagonistes sélectifs des récepteur B2 de bradykinine (BK). Les composés sont chimiquement caractérisés par la présence d'un acide aminé alpha substitué avec un groupe cyclique et par un groupe tétraalkylammonium 6.

10

N

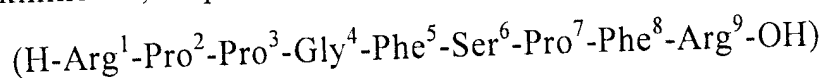
**ANTAGONISTES DE BRADYKININE NON-PEPTIDIQUES ET  
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONSTITUEES DE CES  
COMPOSES**

**DOMAINE DE L'INVENTION**

5 La présente invention concerne des composés non-peptidiques contenant un groupe d'ammonium quaternaire, ayant une activité en tant qu'antagonistes spécifiques du récepteur B2 de bradykinine (BK), des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation pour le traitement de tous les états dans lesquels l'activation des récepteurs B2 de  
10 bradykinine est impliquée.

**ART ANTERIEUR**

La bradykinine (BK) appartient aux kinines et formes, avec la Kallidine et la T-Kinine, le sous-groupe de kinines présent chez les mammifères. Les kinines jouent un rôle important comme médiateurs de douleur et  
15 d'inflammation, dans le système nerveux central et périphérique. La bradykinine est, en particulier, un



non-peptide produit par le corps dans des conditions physiopathologiques.

Deux types de récepteurs de kinines existent, B1 et B2. La  
20 caractéristique principale du récepteur B1 est qu'il est plus inductible que constitutif. Il est exprimé dans les tissus dans les états d'inflammation ou d'effort. D'autre part, B2 est un récepteur constitutif normalement présent dans tous les tissus et agit en tant que médiateur pendant les processus inflammatoires. La bradykinine et la Kallidine sont libérées de leurs  
25 précurseurs de protéine (connus sous le nom de kininogènes), par les enzymes protéolytiques appelées les kininogénases. Parmi ces derniers, le rôle principal est joué par les Kallikréines qui cependant, une fois libérées par le précurseur,

peuvent exercer leur action seulement pendant une courte période pendant qu'ils sont rapidement détruits par une série d'enzymes et de membranes de circulation génériquement définies comme Kininases. Une de ces Kininases fend la bradykinine à l'arginine de C-terminal formant de ce fait un des-Arg-  
5 BK qui agit en tant qu'agoniste du récepteur B1.

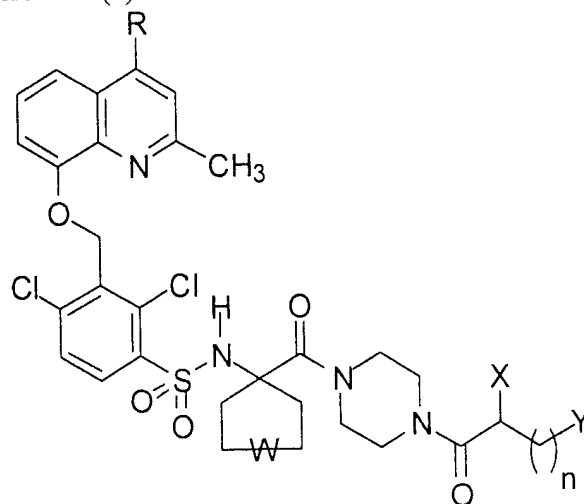
L'activation des récepteurs B1 et B2 de bradykinine induit la relaxation des muscles vasculaires avec une hypotension consécutive, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la contraction des muscles lisses des intestins et des voies respiratoires, la stimulation des neurones nociceptifs, le changement de  
10 sécrétion épithéliale ionique, la production du nitroxyde et le dégagement des cytokines par les leucocytes et les écosanoïdes de différents types de cellules. Par conséquent, des composés antagoniques des récepteurs de BK peuvent être considérés une nouvelle classe des médicaments censément actifs dans divers troubles. Les applications thérapeutiques possibles desdits antagonistes sont  
15 les troubles inflammatoires, allergiques et autoimmunes, tels que l'asthme et la bronchite chronique (également induits par des irritants), la rhinite allergique, vasomoteur et virale, la maladie pulmonaire obstructive (COPD), l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires chroniques de la cystite d'entrailles (la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique), la glomérulonéphrite, le  
20 psoriasis, le jonc, la cystite aiguë et chronique ; les troubles dégénératifs caractérisés par la fibrose, telle que la cirrhose hépatique, les glomerulopathies et la fibrose pulmonaire, l'artériosclérose ; grâce à leur activité analgésique, dans le traitement de la douleur aiguë et chronique, par exemple dans les brûlures, la céphalée, les morsures d'insectes, la douleur  
25 chronique chez des patients atteint de cancer ; dans les troubles de l'appareil cardiovasculaire tels que les chocs septiques, allergiques et post-traumatiques, et la cirrhose hépatique par syndrome hépatorénal ; en tant qu'anticancéreux et antiangiogéniques ; dans le traitement de l'hypotension et de l'alopecie.

A

Différents antagonistes peptidiques et de non-peptidiques du récepteur du bradykinine B2 sont connus dans la littérature. WO03103671 révèle une grande famille des composés avec une activité antagonique sur le récepteur de bradykinine B2. Les composés de la présente invention, bien qu'étant inclus dans la formule générale de WO03103671, ne sont pas décrits ou ne sont pas caractérisés dans ledit document.

### REVELATION DETAILLEE

La présente invention concerne les composés non-peptidiques qui présente une affinité élevée et une activité antagonique aux récepteur B2, ayant la formule générale (I) :



(I)

dans la quelle :

- R est l'hydrogène ou le méthyle ;
- 15 - W est un seul lien ou un atome d'oxygène ;
- n = 3,4 ;
- X est l'hydrogène ou un groupe d'animés NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> peuvent être indépendamment l'hydrogène ou un groupe choisi parmi le méthyle, l'éthyle, le n-propyle, l'isopropyle ;

A

- Y est un groupe d'ammonium quaternaire  $\text{NR}_3\text{R}_4\text{R}_5$  dans lequel  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  peuvent être indépendamment un groupe choisi parmi le méthyle, l'éthyle, le n-propyle, l'isopropyle, le n-butyle, l'isobutyle, le n-pentyle ; et leurs sels avec des acides acceptables sur le plan pharmaceutique.

5 De préférence, les composés (I) sont salifiés avec des acides inorganiques ou organiques choisis parmi les acides chlorhydriques, bromhydriques, hydroiodique, sulfuriques, phosphoriques, acétiques, trifluoroacétiques, propioniques, oxaliques, maliques, maléïques, succiniques, maloniques, aspartiques, glutamiques. De plus, en raison de la présence d'un  
10 centre chiral, l'invention comporte également les deux énantiomères ou leurs mélanges, dans n'importe quelle proportion, y compris les mélanges racémiques.

Les composés de la formule générale (I) ont une activité antagonique *in vivo* et *in vitro* aux récepteur B2 plus que les analogues plus structurellement  
15 semblables comme décrit dans WO03103671.

Sont préférés les composés de la formule générale (I) dans lesquels :

$n = 3$  ;

X = hydrogène ou un groupe  $-\text{NH}_2$  ;

Y = groupe d'ammonium quaternaire  $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$  ;

20 les autres substituants étant comme définis ci-dessus.

Particulièrement préférés sont les composés (I) où :

R est l'hydrogène ou le méthyle ;

W est un atome d'oxygène ;

$n = 3$  ;

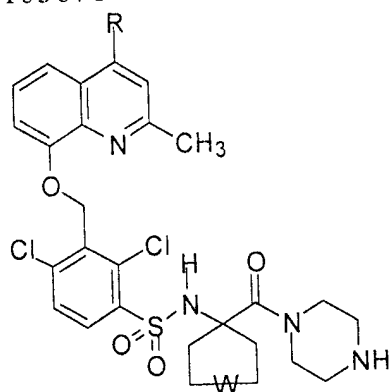
25 X est l'hydrogène ou un groupe  $-\text{NH}_2$  ;

Y est un groupe d'ammonium quaternaire  $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$ .

Les composés objet de la présente invention peuvent être préparés selon les méthodes synthétiques bien connues.

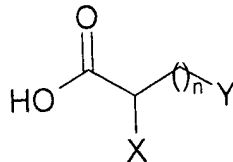
De préférence, les composés de la formule générale (I) tels que définis ci-dessus sont préparés par condensation, en présence d'un agent de condensation approprié, de l'intermédiaire de la formule générale (II), obtenue comme révélé dans WO03103671

5



(II)

avec le composé de la formule (10)

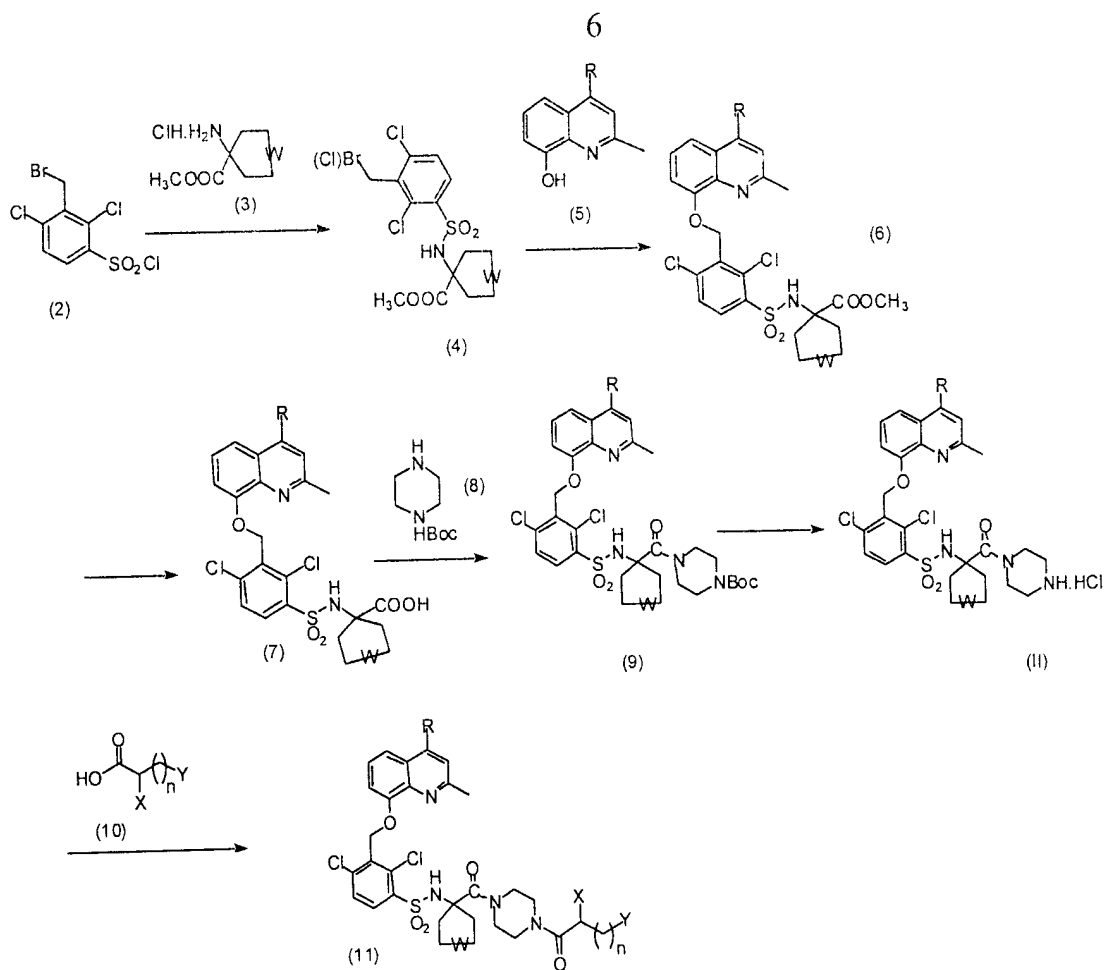


(10)

10

ou l'un de ses dérivés dans lequel le groupe carboxylique est activé.

Le processus synthétique est illustré dans la figure 1



**Figure 1**

Le composé de la formule (2) est préparé comme décrit dans *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1674-1689 par la bromuration du dérivé correspondant de toluène, qui alternativement est obtenu comme décrit en *J. Fluorine Chemistry*, 2000, 101:85-89.

La première étape concerne la formation du lien sulfonamido (4) obtenu par la condensation des intermédiaires (2) et (3). Cette réaction est effectuée à la température ambiante, de préférence dans l'acétonitrile/eau (2:1), en présence du carbonate d'hydrogène de sodium (NaHCO<sub>3</sub>). Ladite réaction a lieu avec l'échange du chlore et du brome à la position du benzyle : le mélange de produits résultant est directement utilisé dans l'étape suivante. La réaction du mélange de dérivés d'halogène avec de l'hydroxyquinoléine disubstituée (5), en présence du carbonate de potassium (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et l'iodure de potassium

✓



(KI), dans l'acétone au reflux, donne le dérivé ester (6).

Le composé de la formule (5) i.e. quinoline 2,4-diméthyl-8-hydroxy, dans laquelle  $R_4 = R_5 = CH_3$ , est préparé comme révélé dans WO9640639.


L'ester méthyle de la formule (6) est hydrolysé dans des conditions  
5 basiques en acide carboxylique (7), qui est condensé de la Boc-pipérazine (8),  
pour donner l'intermédiaire (9). Ladite réaction de condensation est effectuée  
selon une procédure connue pour la synthèse de peptide, en utilisant  
l'hydroxybenzotriazole pour activer la partie carboxylique, un agent de  
condensation tel que le carbodiimide 1-éthyl-3-(3'-diméthylpropyl) et une  
10 quantité d'amine tertiaire, à savoir diisopropyléthylamine, de trois équivalents  
sur la base de l'agent de condensation. Le composé (II) est obtenu par le  
clivage du groupe de Boc de l'intermédiaire (9), au moyen d'une solution  
d'acide chlorhydrique (4N) dans le dioxane et en isolant l'amine libre au lieu  
du chlorhydrate.

15 Le dérivé (11) est obtenu par condensation de l'intermédiaire (10) de  
l'acide aminé (11) suivant la procédure décrite pour la préparation de (9) à  
partir de (7). N'importe quel groupe Boc présent peut être enlevé de  
l'intermédiaire (11), avec une solution d'acide chlorhydrique (4N) dans le  
dioxane, obtenant de ce fait le composé final. Au cas où le groupe de  
20 trialkylammonium n'est présent dans aucun intermédiaire disponible sur le  
marché, il peut être synthétisé à partir de l'amine correspondante au moyen de  
procédures connues (Rapoport et al, *J. Org. Chem*, **1977**, 42:139-141; Chen et  
al, *J. Biochem.*, **1978**, 56:150-152).

Les composés de l'invention sont utilisés dans le traitement de tous les  
25 troubles dans lesquels l'activation du récepteur de bradykinine doit être  
bloquée ou réduite. Ils sont particulièrement appropriés au traitement des  
troubles inflammatoires, allergiques et autoimmunes, les troubles  
inflammatoires, allergiques et autoimmunes, tels que l'asthme et la bronchite

chronique, la rhinite allergique, vasomoteur et virale, la maladie pulmonaire obstructive (COPD), l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires chroniques de la cystite d'entrailles (la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique), la glomérulonéphrite, le psoriasis, le jonc, la cystite aiguë et  
5 chronique ; les troubles dégénératifs caractérisés par la fibrose, telle que la cirrhose hépatique, les glomerulopathies et la fibrose pulmonaire, l'artériosclérose ; grâce à leur activité analgésique, dans le traitement de la douleur aiguë et chronique, par exemple dans les brûlures, la céphalée, les morsures d'insectes, la douleur chronique chez des patients atteint de cancer ;  
10 dans les troubles de l'appareil cardiovasculaire tels que les chocs septiques, allergiques et post-traumatiques, et la cirrhose hépatique par syndrome hépatorénal ; en tant qu'anticancéreux et antiangiogéniques.

Pour l'usage dans la thérapie, les composés de l'invention seront formulés ainsi que les porteurs/excipients acceptable sur le plan  
15 pharmaceutique. Sont préférées les formes pharmaceutiques appropriées à l'administration par voie orale, telle que les comprimés, les capsules, les granules, les poudres, les solutions, les suspensions, les sirops ou analogues. Ces préparations pharmaceutiques peuvent être préparées avec des procédures conventionnelles en utilisant des ingrédients connus dans la technique, telle  
20 que les ligands, les désintégrants, les lubrifiants, les remplisseurs, les agents stabilisants, les diluants, les colorants, les arômes, les agents mouillants et d'autres excipients connus des personnes expérimentées en la matière. Les formulations orales comportent également des formes de libération prolongées, telles que les comprimés ou les granules gastro-résistants. Les  
25 compositions solides orales peuvent être préparées avec des méthodes conventionnelles de mélange, de remplissage ou de compression. Les préparations orales liquides peuvent être sous forme, par exemple, de suspensions ou de solutions aqueuses ou huileuses, des émulsions, des sirops,



ou peuvent être présentées sous forme de produit sec pour la reconstitution avec l'eau ou tout autre porteur approprié avant l'utilisation.

Le dosage peut s'étendre selon l'âge et l'état général du patient, la nature et la sévérité de la maladie ou le trouble et la voie d'administration. En règle générale, en cas d'administration par voie orale à un patient humain adulte, les composés de la présente invention seront généralement administrés en un dosage quotidien total s'étendant de 1 à 1000 mg, de préférence de 5 à 300 mg, en une seule dose simple ou en des doses subdivisées.

Les exemples suivants illustrent l'invention en plus de détails.

#### 10 **EXEMPLE 1**

(4-(S)-amino-5-(4-{4-[2,4-dichloro-3-(2,4-diméthyl-quinolin-8-yloxyméthyl)-benzenesulfonylamino]tetrahydropyran-4-carbonyl}piperazin-1-yl)-5-oxopentyl]triméthyl-ammonium chlorure, dichlorhydrate

(Composé de la formule générale **I** dans laquelle  $R = \text{CH}_3$ ,  $W = -\text{O}-$ ,  $X = \text{NH}_2$ ,  $n = 3$ ,  $Y = \text{N}(\text{CH}_3)_3^+\text{Cl}^-$ ).

Le composé est synthétisé l'après la procédure synthétique illustrée dans la figure 2

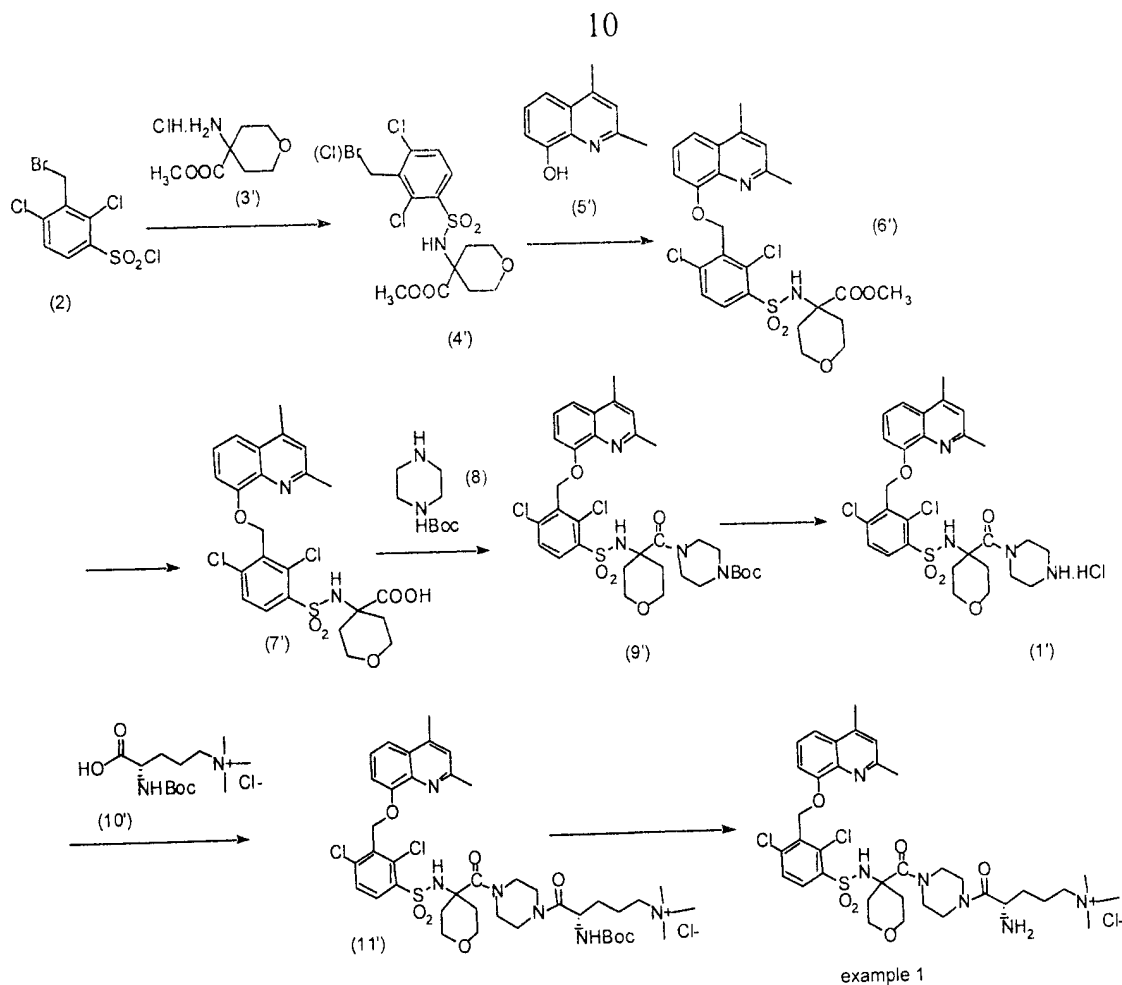


Figure 2

**METHODES GENERALES: CHROMATOGRAPHIE LIQUIDE A**

5 **HAUTE PERFORMANCE analytique:** Débit: 1 ml/min; Phase mobile: Acide trifluoroacétique A-0,1% dans l'eau, acide trifluoroacétique B-0,1% dans l'acétonitrile; Colonne: Zorbax Eclipse XDB C8, 5 microns, 150 x 4,6 mm.

**Intermédiaire (2) Chlorure 2,4-Dichloro-3-bromométhyl-benzenesulfonyl**

10 10 ml d'acide chlorosulfonique sont ajoutés goutte-à-goutte avec 4,8 ml de 2,6-dichlorotoluène pendant deux heures, sous l'agitation magnétique à la température ambiante. A la fin de l'addition, le mélange est chauffé à 40°C pendant deux heures, obtenant de ce fait une solution pourpre, qui est refroidie et soigneusement versée dans l'eau glacé (0,5 l), en remuant vigoureusement.

15 Le solide blanc séparé est filtré, trituré, lavé avec de l'eau, séché sur KOH et

épuré par le lavage avec au n-héxane, en ajoutant 200 ml de solvant sous une forte agitation. Le mélange est filtré, le solide est jeté et le solvant est évaporé à sec pour obtenir le chlorure 2,4-dichloro-3-méthyl-benzenesulfonyl comme solide blanc cristallin. Rendement : 85%.

5 Pureté de Chromatographie Liquide   Haute Performance : 86% (30% B, 3%/min, Rt=19,7 minutes).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 2,6 (s, 3H), 7,5 (d, 1H), 7,95 (d, 1H) ;  
ESI(+) $\text{MS}$  : m/z 260  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Cette intermédiaire est bromée dans les conditions suivantes :

10 20 mmols de chlorure 2,4-dichloro-3-méthyl-benzenesulfonyl sont dissous dans l'acétonitrile. 2 eq de NBS sont ajoutés sous l'agitation à la température ambiante jusqu'à ce que la solubilisation de NBS soit complète. Finalement, 0,1 eq d'azo-bisisobutyronitrile (AIBN) est ajouté et le mélange est chauffé à 70 C pendant approximativement 6 heures. La solution est évaporée, le résidu  
15 est relevé avec de l'acétate d'éthyle, lavée par  $\text{H}_2\text{O}$  et 5%  $\text{NaHCO}_3$ , séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sec et filtrée. La phase organique est évaporée, obtenant de ce fait un liquide coloré visqueux et léger qui est relevé dans l'éther de pétrole. Le résidu est filtré, et la solution donne (2') sous forme de solide cristallin léger coloré.

Pureté de HPLC : 95% (50% B à 5%/min, Rt=18,72).

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 4,85 (s, 2H), 7,58 (d, 1H), 8,08 (d, 1H);  
ESI(+) $\text{MS}$  : m/z 338,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Intermédiaire (3')** 4-Amino-tetrahydropyran-4- chlorhydrate d'ester méthylique d'acide carboxylique

25 4-Amino-tetrahydropyran-4-chlorhydrate d'acide carboxylique (0,025 mols) est suspendu dans 13 ml de  $\text{CH}_3\text{OH}$ , refroidi à -60 C et ajouté goutte-à-goutte avec  $\text{SOCl}_2$  (eq 3) sous l'agitation. A la fin de l'addition, le mélange est laissé chauffer à la température ambiante, puis graduellement chauffé à

l'ébullition pour obtenir une solution claire (approximativement 2 heures), qui est refroidie, le résidu est filtré et concentré sous vide.

Rendement 80%. Pureté (RMN) : 85%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 1,91-2,04 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,60-  
5 3,85 (m, 4H), 9,00 (s, 3H). ESI(+)MS : m/z 160,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermédiaire (4')** 4-(3-Bromométhyl-2,4-dichloro-benzenesulfonylamino)-  
tetrahydropyran-4- ester méthylique d'acide carboxylique

L'intermédiaire (3') (eq 1,1) est dissous dans l'eau ainsi que 4  
équivalents de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Cette solution est ajoutée avec une solution de 1  
10 équivalent (10 mmols) d'intermédiaire (2) en acétonitrile et remuée à la  
température ambiante jusqu'à ce qu'un précipité se forme (4 heures). Le  
solvant est évaporé et le résidu est dissous dans l'acétate éthylique et 0,1M  
HCl (1/1). La phase organique est séparée et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le solvant est  
évaporé, le solide résultant est lavé avec du cyclohexane, obtenant de ce fait  
15 un solide blanc dans lequel les dérivés de chloro/bromo sont présents dans un  
rapport de 10/1. Rendement : 60%.

Pureté de HPLC : 88% (20% B à 3%/min ; Rt=14,11 (Br) et 14,47 (Cl)).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 1,81-1,99 (2H, m), 2,07-2,25 (2H, m), 3,49-  
3,71 (7H, m), 4,81 (1,5H, s, [Br]), 4,94 (0,3H, s, [Cl]), 5,30 (1H, brs),  
20 7,47-7,53 (1H, m), [7,49 (d, J 8,5Hz, X = Br), 7,51 (d, J 8,5Hz, X = Cl)],  
7,91-7,98 (1H, m), [7,94 (d, J 8,5Hz, X = Br), 7,96 (d, J 8,5Hz, X = Cl)].

**Intermédiaire (6')** 4-[2,4-Dichloro-3-(2,4-diméthyl-quinolin-8-yloxyméthyl)-  
benzenesulfonylamino]tetrahydropyran-4- ester méthylique d'acide  
25 carboxylique

Quinoline (5') (0.48 mmols) et LiOH (eq 2.5) sont mélangés à la  
température ambiante sous l'azote en cétone éthylique méthylique (MEK). Le  
mélange est gardé sous l'agitation et sous l'azote pendant 90 minutes.  
L'intermédiaire (4) est dissout dans MEK/dry DMF (2/1) (42 ml, 12

ml/mmol), et la solution contenant la quinoline est ajoutée goutte-à-goutte au mélange de la réaction sous l'agitation. L'agitation est maintenue pendant 16 heures. Le mélange de la réaction est concentré sous vide et le résidu est dissous dans l'acétate éthylique (50 ml, 100 ml/mmol). La phase organique est lavée (3x50 ml) avec une solution tampon pH=4,2, séchée au-dessus Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée sous vide pour obtenir une huile jaune. Rendement : 33%. Pureté de HPLC : 77% (20% B, 3%/min ; Rt=9,54).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 1,80-1,95 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,32-3,40 (m, 2H), 3,42-3,55 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,77 (bs, 1H); ESI(+)MS : m/z 553,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermédiaire (7')** 4-[2,4-Dichloro-3-(2,4-diméthyl-quinolin-8-yloxy-méthyl)-benzenesulfonylamino]tetrahydropyran-4-acide carboxylique

L'intermédiaire de la formule (6') est dissout dans THF et la solution est ajoutée avec l'eq 10 du 1M LiOH dans l'eau. Le mélange est remué pendant 4 heures à 40°C, puis le solvant est évaporé. Le résidu est dissous dans l'eau et 0,1M HCl est ajouté à pH=4. La phase aqueuse est extraite au moyen du dichlorométhane et la phase organique est séchée au-dessus de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. le solvant est évaporé pour obtenir un résidu solide jaune. Rendement : 90%. Pureté de HPLC : 99% (20%B, 3%/min ; Rt=7,72).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 1,75-1,90 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,10-3,35 (m, 2H), 3,38-3,50 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,64 (bs, 1H), ESI(+)MS : m/z 539,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermédiaire (9')** 4-tert-butoxycarbonyl-((4-(2,4-dichloro-3-(2,4-diméthyl-quinolin-8-yloxy-méthyl)benzenesulfonylamino)-tetrahydropyran-4-carbonyl)-pipérazin-1-yl)

(7') (1,3 mmols) et HOBt (eq 1,1) sont suspendus en 50 ml de DMF sec dans un flacon à fond arrondi de 100 ml sous l'azote. Le mélange est refroidi à +4°C et ajouté avec EDCI. HCl (eq 1,1) sous l'agitation. L'agitation à +4°C est continuée pendant une heure, puis DIPEA (eq 2) et Boc-pipérazine (eq 1) sont ajoutées et le mélange est laissé se chauffer à la température ambiante, sous l'agitation. Après 12 h le solvant est évaporé, le résidu est dissous dans 40 ml de DCM et la phase organique est lavée avec de la saumure (20 ml) et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le solvant est évaporé pour obtenir une huile qui est épurée sur un lien Mega Varian (système principal instantané) colonne de 70 g (acétate éthylique, Rf=0,50), obtenant de ce fait un solide jaune.

Rendement : 96%. Pureté de HPLC : 98% (20% B, 3% B/min, Rt=11,14).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 1,45 (s, 9H); 1,55-1,80 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,38-3,90 (m, 10H), 5,58 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,64 (bs, 1H), ESI(+)MS : m/z 707,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermédiaire (1')** (4-(2,4-Dichloro-3-(2,4-diméthyl-quinolin-8-yloxyméthyl)-benzenesulfonylamino)-tetrahydropyran-4-carbonyl)-pipérazin-1-yl

0,62 mmols de (9') est ajouté avec 10 ml de HCl/dioxane 4M et le mélange est maintenu sous l'agitation pendant 3 heures. Le solvant est évaporé et le résidu est lyophilisé, pour obtenir le chlorhydrate (1') en tant que solide jaune. Rendement : 98%. Pureté de HPLC : 92% (20% B, 3%/min ; Rt=5,34).

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) : δ (ppm) 1,55-2,10 (m, 7H), 2,90-3,10 (m, 9H), 3,20-3,55 (m, 9H), 6,0 (s, 2H), 7,60-8,10 (m, 8H), 8,95 (d, 1H), ESI(+)MS : m/z 609,1 [M+H]<sup>+</sup>.



Intermédiaire (10') (4-tert-butoxycarbonylamino-4-carboxy-butyl)-  
triméthylammonium

10 mmols de Boc-Orn-OH sont suspendus en méthanol (20 ml) et la suspension est ajoutée avec 44 mmols d'isourea. Le flacon est branché et gardé  
5 sous l'agitation à la température ambiante pendant 2 jours. La solution résultante est analysée par TLC (éluant : CHCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub> OH/NH<sub>4</sub> OH 40/54/6 ; Boc-Orn-OH R<sub>f</sub>=0,29 ; (10') R<sub>f</sub> : 0,11, détection KMnO<sub>4</sub>).

Le méthanol est évaporé sous vide et le résidu est digéré dans 150 ml d'eau et filtré. Le flacon à fond arrondi et le solide sont lavés avec de l'eau  
10 (2x50 ml) et toutes les fractions aqueuses de lavage sont combinées, puis concentrées sous vide (40 ml). Le solide résultant (4,068 g) est suspendus dans l'eau (40 ml), filtré (pour enlever toutes traces d'urée) et épuré par FCC sur LiChroprep à phase inverse Rp-18 (40-63 microns). La colonne (19 x 7  
15 100 ml) sont analysées par TLC. Les fractions contenant le produit pur (500 ml) sont combinées, concentrées sous vide pour enlever CH<sub>3</sub>CN, sont lyophilisées, et sont finalement évaporées de 150 ml d'éthanol absolu, pour donner 442 mg d'un solide blanc, fortement hygroscopique. Rendement : 16%.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ (ppm) 1,38 (s, 9H) 1,58-1,75 (m, 4H), 3,03 (s, 9H), 3,29 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 6,49 (d, d, 1H) ; ESI(+)MS : m/z  
20 275,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermédiaire (11') (4-(S)-tert-Butoxycarbonylamino-5-(4-{4-[2,4-dichloro-3-(2,4-diméthyl-quinolin-8-yloxyméthyl)benzenesulfonylamino]tetrahydro-  
pyran-4-carbonyl}pipérazin-1-yl)-5-oxo-pentyl]triméthyl-ammonium chlorure

25 Intermédiaire (10'), 1,2 mmol est dissous dans DMF et la solution est ajoutée avec le dicyclohexylcarbodiimide (eq 1,2) et HOBt (eq 1,2). Le mélange est maintenu sous l'agitation pendant 30 minutes, et puis le diisopropylaminométhyl-polystyrène (eq 1,5) est ajouté et l'intermédiaire (1')

(1 eq). Le mélange est laissé sous l'agitation pendant 24 heures. La résine est filtrée, le solvant est évaporé et le résidu est dissous dans de l'eau et l'acétate éthylique. La phase aqueuse est séparée et lyophilisée. Le produit brut est épuré par la HPLC préparatoire (colonne Vydac 218TP, C18, 250x50 mm, flux 60 ml/min, gradient 10% à 70% CH<sub>3</sub>CN/0,1% TFA pendant 120 min, détecteur UV à 240 nm, collecte 55 à 75 min) ayant les moyens de ce fait l'intermédiaire (**11'**) qui est lyophilisée sous forme de solide blanc. Rendement : 46%. Pureté de HPLC : 98% (20% B, 3%/min ; Rt=7,68).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1,4 (s, 9H), 1,8-1,45 (m, 6H), 1,95-1,85 (m, 2H), 2,81 (m, 6H), 3,08 (s, 9H), 3,70-3,18 (m, 7H), 4,01-3,56 (5H, m), 4,57-4,45 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,90-7,43 (m, 4H), 8,02 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), ESI(+)MS : m/z 863,2 [M+H]<sup>+</sup>.

(4-(S)-Amino-5-(4-{4-[2,4-dichloro-3-(2,4-diméthyl-quinolin-8-yloxyméthyl)-benzenesulfonylamino]tetrahydropyran-4-carbonyl}pipérazin-1-yl)-5-oxo-pentyl]triméthyl-ammonium chlorure, dihydrochlorure

0,45 mmols de (**11'**) est ajouté avec 10 ml de HCl/dioxane 4M. Le mélange est gardé sous l'agitation pendant 6 heures, le solvant est évaporé et le résidu est lyophilisé, obtenant de ce fait le composé final comme solide blanc. Rendement : 87%. Pureté de HPLC : 98% (20% B, 3%/min ; Rt=5,14).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,95-1,60 (m, 8H), 2,81 (m, 6H), 3,08 (s, 9H), 3,70-3,18 (m, 12H), 4,57-4,45 (m, 1H), 5,59 (s, 2H), 7,90-7,60 (m, 4H), 8,02 (d, 1H), 8,5 (s, 3H), 8,85 (s, 1H).

ESI(+)MS : m/z 763,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## EXAMPLE 2

(4-(S)-Amino-5-(4-(4-(2,4-dichloro-3-(2-méthyl-quinolin-8-yloxyméthyl)-benzenesulfonylamino)tetrahydropyran-4-carbonyl)-pipérazin-1-yl)-5-oxo-pentyl)-triméthylammonium chlorure, chlorhydrate

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8,90 (1H, s), 8,47-8,34 (4H, m), 8,02 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,73-7,37 (4H, m), 5,62 (2H, s), 4,57-4,45 (1H, m), 4,01-3,56 (5H, m), 3,43-3,18 (7H, m), 3,06 (9H, s), 2,78-2,61 (4H, m), 2,89 (1H, s), 1,97-1,60 (9H, m), HPLC:  $t_R$  = 9,26 min, MS :  $[\text{M}]^+$  749.

### 5 EXAMPLE 3

[5-(4-{4-[2,4-Dichloro-3-(2,4-diméthyl-quinolin-8-yloxyméthyl)-benzène-sulfonylamino]tetrahydropyran-4-carbonyl}pipérazin-1-yl)-5-oxo-pentyl]-triméthyl-ammonium trifluoroacétate.

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  (ppm) 1,53 (s, 2H, m); 1,69 (m, 4H); 1,90 (m, 10 2 H); 2,45 (t, 2 H); 2,78 (m, 6 H); 3,04 (9 H, s); 3,23 - 3,57 (7 H, m); 5,68 (2H, s); 7,38-8,18 (5 H, m); 8,04 (1H, d,  $J$  = 8,42 Hz); 8,82 (1 H, s), HPLC:  $t_R$  = 5,65 min, MS :  $[\text{M}]^+$  748.

### EXAMPLE 4

[4-(S)-Amino-5-(4-{1-[2,4-dichloro-3-(2,4-diméthyl-quinolin-8-yloxyméthyl)- 15 benzènesulfonylamino]cyclopentanecarbonyl}pipérazin-1-yl)-5-oxo-pentyl]-triméthyl-ammonium chlorure, dichlorhydrate.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8,90 (1H, s), 8,48 (3H, s), 8,02 (1H, d), 7,95- 7,63 (3H, m), 5,59 (2H, s), 4,57-4,45 (1H, m), 3,97-3,24 (10H, m), 3,08 (9H, s), 2,95-2,61 (5H, m), 1,97-1,72 (8H, m), 1,42 (4H, s); HPLC :  $t_R$  = 5,88 min, 20 MS:  $[\text{M}]^+$  747,2.

### Activité biologique

L'évaluation de l'affinité du récepteur B2 des composés de la présente invention a été effectuée avec des études de liaison au récepteur B2 humain exprimé dans les cellules CHO, suivant le procédé décrit par Bellucci et al, *Br. J. Pharmacol.* **2003**, 140:500-506 ; les valeurs de liaison sont rapportées exprimées comme pKi.

L'activité antagonique (exprimée comme pA2) a été évaluée comme inhibition induite par la bradykinine de la production des inositols dans les

N

cellules CHO transfectée avec le récepteur B2 humain, selon le procédé décrit dans Bellucci et al., *Br. J. Pharmacol.* **2003**, 140:500-506.

L'activité *in vivo* des composés de la présente invention a été évaluée comme efficacité dans l'inhibition du bronchospasme induit par la BK chez le  
 5 cobaye (Tramontana et al., *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 296:1051-1057, 2001), par la mesure de la dose it (it = administration intratrachéale) (en nmols/kg) qui a inhibée la constriction bronchique de 80% pendant au moins 210 minutes.

Exemple	W	R	X	Y	n	pKi	pA2	Dose it
WO03103671 ex 55	Liaison	H	NH <sub>2</sub>	NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	3	8,7	8,4	300
WO03103671 ex 63	Liaison	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	4	9,1	8,9	300
WO03103671 ex 57	Liaison	H	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4	8,8	8,3	300
WO03103671 ex 59	Liaison	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4	8,8	9,0	300
WO03103671 ex 44	Liaison	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	NHC(=NEt)NHEt	3	10,1	9,0	300
WO03103671 ex 88	Liaison	CH <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	4	9,7	8,2	-
Exemple 1	O	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	3	10,3	10,3	30
Exemple 2	O	H	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	3	10,2	9,7	100
Exemple 3	O	CH <sub>3</sub>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	3	10,1	9,5	100
Exemple 4	Liaison	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	3	10,1	9,4	100

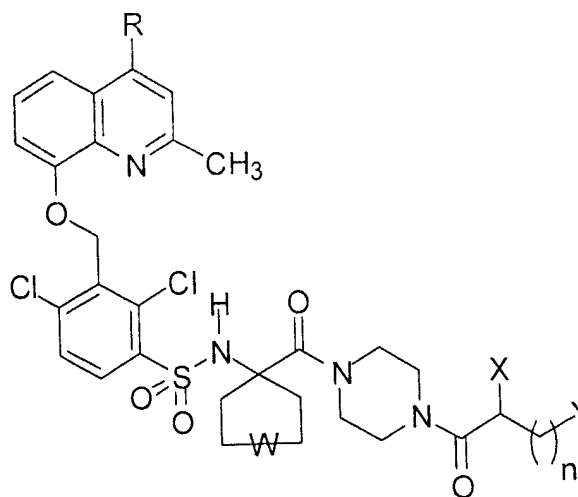
Les composés préférés de la présente invention ont été comparés à ceux plus structurellement semblables révélés dans WO03103671. Il a étonnamment été constaté que les composés de l'invention ont des activités *in vivo* et *in vitro* plus élevées que les analogues structurellement liés de WO03103671. Aussi bien l'essai d'activité antagonique sur des cellules transfected avec le récepteur humain que l'essai *in vivo* sont fortement prédictifs de la dose prévue pour des applications thérapeutiques chez l'homme.

#### ABBREVIATIONS

10 it = administration intratrachéale ; iv = administration intraveineuse ; eq = équivalent ; DCM = dichlorométhane ; MeOH = méthanol ; THF = tétrahydrofurane ; DMSO = diméthylsulfoxyde ; DMF = diméthylformamide ; AcOEt = acétate éthylique ; AcOH = acide acétique ; TFA = acide trifluoroacétique ; NBS = N<sub>α</sub>-bromosuccinimide ; bpo = peroxyde de benzoyle ;  
15 Boc = tert-butoxycarbonyl ; HOBt = 1-hydroxy-benzotriazole ; EDC = 1-éthyl-3-(3'-diméthylpropyl)carbodiimide ; DIPEA = diisopropyléthylamine ; HPLC = chromatographie liquide à haute pression ; TLC = chromatographie sur couche mince ; RMN = Résonance magnétique nucléaire ; ESI = ionisation de jet d'électron ; MS = spectrométrie de masse ; FCC =  
20 Chromatographie sur colonne Instantanée ; Rt = temps de rétention.

REVENDICATIONS

1. Composés de la formule générale (I)



5

(I)

dans laquelle

- R est l'hydrogène ou le méthyle ;
- W est un seul lien ou un atome d'oxygène ;
- 10 - n = 3,4 ;
- X est l'hydrogène ou un groupe d'ammonium NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> dans lequel R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> peuvent être indépendamment l'hydrogène ou un groupe choisi parmi le méthyle, l'éthyle, le n-propyle, l'isopropyle ;
- Y est un groupe d'ammonium quaternaire NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>R<sub>5</sub> dans lequel R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>

15

leurs sels, énantiomères et les leurs mélanges énantiomériques acceptables du point de vue pharmaceutique.

2. les sels des composés de la formule générale (I) avec des acides  
 20 inorganiques ou organiques choisis parmi les acides chlorhydriques, bromhydriques, hydroiodiques, sulfuriques, phosphoriques, acétiques,

trifluoroacétiques, propioniques, oxaliques, maliques, maléiques, succiniques, maloniques, aspartiques, glutamiques.

3. Les composés tels que revendiqués dans la revendication 1 ou 2, où :

W est un seul lien ;

5 n = 3;

X est sélectionné parmi l'hydrogène ou un groupe  $-NH_2$  ;

Y est un groupe d'ammonium quaternaire  $-N(CH_3)_3^+$  ;

les autres substituants étant comme définis dans la revendication

1.

10 4. Les composés tels que revendiqués dans la revendication 1 ou 2, dans lesquels :

R est sélectionné parmi l'hydrogène ou le méthyle ;

W est un atome d'oxygène ;

n = 3;

15 X est sélectionné parmi l'hydrogène ou un groupe  $-NH_2$  ;

Y est un groupe d'ammonium quaternaire  $-N(CH_3)_3^+$  ;

les autres substituants étant comme définis dans la revendication

1.

5. Les composés suivants tels que revendiqués dans la revendication 3 :

20 [4-(S)-amino-5-(4-{1-[2,4-dichloro-3-(2,4-diméthyl-quinolin-8-yloxy)méthyl]benzenesulfonylamino]-cyclopentanecarbonyl}pipérazin-1-yl)-5-oxo-pentyl]triméthyl-ammonium chlorure, dichlorhydrate.

6. Les composés suivants tels que revendiqués dans la revendication 4 :

• (4-(S)-amino-5-(4-{4-[2,4-dichloro-3-(2,4-diméthyl-quinolin-8-yloxy-méthyl)benzenesulfonylamino]tetrahydropyran-4-carbonyl}-pipérazin-25 1-yl)-5-oxo-pentyl]triméthyl-ammonium chlorure, dichlorhydrate ;

- (4-(S)-amino-5-(4-(4-(2,4-dichloro-3-(2-méthyl-quinolin-8-yloxy-méthyl)-benzenesulfonylamino)-tetrahydropyran-4-carbonyl)-pipérazin-1-yl)-5-oxo-pentyl)-triméthyl-ammonium chlorure, chlorhydrate ;
- [5-(4-{4-[2,4-dichloro-3-(2,4-diméthyl-quinolin-8-yloxyméthyl)-benzenesulfonylamino]tetrahydropyran-4-carbonyl}pipérazin-1-yl)-5-oxo-pentyl]triméthyl-ammonium trifluoroacétate.

7. Compositions pharmaceutiques contenant comme substance active un composé selon les revendications 1 à 6 ainsi que les excipients acceptables du point de vue pharmaceutique.
- 10 8. L'utilisation d'un composé selon les revendications 1 à 6 pour la préparation de compositions pharmaceutiques pour le traitement de tous les états dans lesquelles l'activation des récepteurs B2 de la bradykinine est impliquée.
- 15 9. L'utilisation d'un composé selon la revendication 8 pour la préparation de compositions pharmaceutiques pour le traitement des états inflammatoires, allergiques et autoimmunes.
- 20 10. L'utilisation d'un composé selon la revendication 8 pour la préparation de compositions pharmaceutiques pour le traitement de l'asthme et la bronchite chronique, la rhinite allergique, vasomoteur et virale, la maladie pulmonaire obstructive chronique (COPD), l'arthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (la maladie de Crohn et recto-colite hémorragique), la glomérulonéphrite, le psoriasis, le jonc, la cystite aiguë et chronique, la cirrhose hépatique, les glomerulopathies et la fibrose pulmonaire, l'artériosclérose, douleur aiguë et chronique, les chocs septiques, 25 allergiques et post-traumatiques, la cirrhose par syndrome hépatorénal hépatique, l'hypotension, l'alopecie, le cancer et les maladies antiangiogénétiques.