



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33458 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 207/08; A61K 31/40; A61P 29/00; C07D 205/04; C07D 211/22; C07D 223/04**
- (43) Date de publication : **03.07.2012**

(21) N° Dépôt : **34570**

(22) Date de Dépôt : **25.01.2012**

(30) Données de Priorité : **30.07.2009 FR 09/03750**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/FR2010/051598 28.07.2010**

(71) Demandeur(s) : **OROXCELL, 102 AVENUE GASTON ROUSSEL F-93230 ROMAINVILLE (FR)**

(72) Inventeur(s) : **PACHOT, Jean ; DINI, Christophe**

(74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

(54) Titre : **DERIVES DE 2-AMINO-2-PHENYL-ALKANOL, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

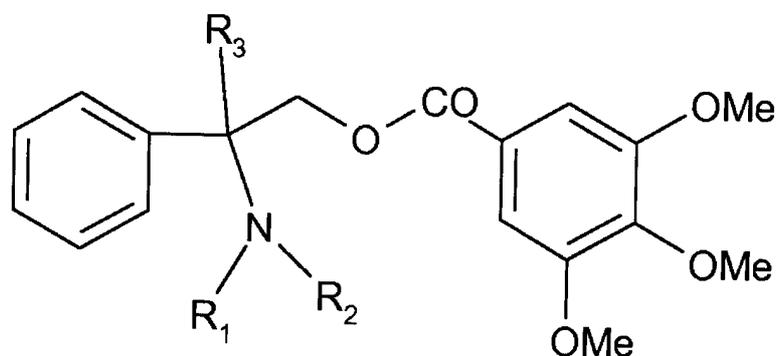
(57) Abrégé : ESTERS DÉRIVÉS DE 2-AMINO-2-PHÉNYL-ALKANOL DE FORMULE GÉNÉRALE (I) DANS LAQUELLE : R1 FORME AVEC R3 ET LES ATOMES D'AZOTE ET DE CARBONE AUXQUELS ILS SONT RESPECTIVEMENT ATTACHÉS, UN HÉTÉROCYCLE À 4 À 7 CHAÎNONS, ÉVENTUELLEMENT SUBSTITUÉ EN POSITION ? DE L'ATOME D'AZOTE PAR DES RADICAUX RA ET RB POUVANT ÊTRE INDÉPENDAMMENT L'UN DE L'AUTRE HYDROGÈNE OU ALKYLE DROIT OU RAMIFIÉ (1 À 4 C), ET R2 EST H OU UN RADICAL -CO-O-CHR4-OCOR5 POUR LEQUEL R4 EST H OU ALKYLE DROIT OU RAMIFIÉ (1 À 4C), ET R5 EST ALKYLE ÉVENTUELLEMENT SUBSTITUÉ PAR BENZYLOXYCARBONYLAMINO, ACYLAMINO OU PAR LE RESTE D'UN AMINOACIDE, OU REPRÉSENTE UN HÉTÉROCYCLE, OU BIEN R2 EST ALKYLE DROIT OU RAMIFIÉ (L À 4C), ALKYLE (2 À 4C) SUBSTITUÉ PAR OH, ALKOXY, ALKYLTHIO, NH₂, ALKYLAMINO, DIALKYLAMINO FORMANT ÉVENTUELLEMENT AVEC L'ATOME D'AZOTE AUQUEL ELLES SONT ATTACHÉES, UN HÉTÉROCYCLE À 5 OU 6 CHAÎNONS, ÉTANT ENTENDU QUE LEDIT RADICAL ALKYLE SUBSTITUÉ EST DROIT OU RAMIFIÉ ET COMPORTE AU MOINS 2C ENTRE >N-R2 ET LE

SUBSTITUANT, SAUF MENTION SPÉCIALE, ALKYLE OU ACYLE SONT DROITS OU RAMIFIÉS (1 À 7C), SOUS LEURS FORMES R OU S OU LEURS MÉLANGES, AINSI QUE LEURS SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES LORSQU'ILS EXISTENT. FORMULE (I).

ABREGE DESCRIPTIF

DERIVES DE 2-AMINO-2-PHÉNYL-ALKANOL, LEUR PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

Esters dérivés de 2-amino-2-phényl-alkanol de formule générale (I) dans laquelle : R_1 forme avec R_3 et les atomes d'azote et de carbone auxquels ils sont respectivement attachés, un hétérocycle à 4 à 7 chaînons, éventuellement substitué en position α de l'atome d'azote par des radicaux R_a et R_b pouvant être indépendamment l'un de l'autre hydrogène ou alkyle droit ou ramifié (1 à 4 C), et R_2 est H ou un radical -CO-O-CHR₄-OCOR₅ pour lequel R_4 est H ou alkyle droit ou ramifié (1 à 4C), et R_5 est alkyle éventuellement substitué par benzyloxycarbonylamino, acylamino ou par le reste d'un aminoacide, ou représente un hétérocycle, ou bien R_2 est alkyle droit ou ramifié (1 à 4C), alkyle (2 à 4C) substitué par OH, alkoxy, alkylthio, NH₂, alkylamino, dialkylamino formant éventuellement avec l'atome d'azote auquel elles sont attachées, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, étant entendu que ledit radical alkyle substitué est droit ou ramifié et comporte au moins 2C entre >N- R_2 et le substituant, sauf mention spéciale, alkyle ou acyle sont droits ou ramifiés (1 à 7C), sous leurs formes R ou S ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables lorsqu'ils existent. Formule (I).



(I)

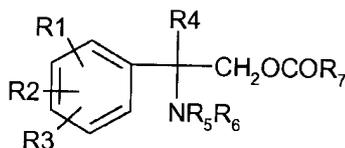
DERIVES DE 2-AMINO-2-PHENYL-ALKANOL, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne des dérivés de 2-amino-2-phényl-alkanol diversement substitués qui sont particulièrement intéressants notamment pour leur action analgésique. La présente invention concerne également la préparation de ces dérivés ainsi que les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Dans la demande internationale WO 99/01417 a été décrit le (S) 3,4,5-triméthoxy benzoate de 2-méthylamino-2-phényl-n.butyle et son utilisation dans le traitement de la douleur chronique.

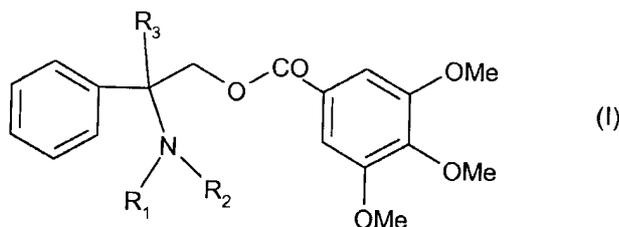
Dans la demande européenne EP 1 110 549 l'utilisation de la trimébutine [maléate de 3,4,5-triméthoxy benzoate de (2-méthylamino-2-phényl)butyle] ou ses stéréoisomères dans le traitement des troubles inflammatoires et de la douleur ont été décrits.

Dans la demande de brevet britannique GB 1 434 826 ont été décrits des esters d'aminoalcools de structure :



dans laquelle R1 à R3 peuvent être notamment un atome d'hydrogène, R4 peut être un radical alkyle, R7 peut être aryle éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux alkoxy et R5 et R6 représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle. Les produits sont utiles comme agents anti-spasmodiques. La demande britannique décrit également des carbamates pour lesquels R7 possède la structure -NH-R"7. Les arylcarbamates ainsi constitués sont doués d'activité analgésique et anti-inflammatoire. Cependant les modifications apportées sur l'amine étaient assez limitées et ne pouvaient pas conduire à des analgésiques puissants.

Il a maintenant été trouvé que des esters dérivés de 2-amino-2-phényl-alkanol de formule générale :



dans laquelle :

R₁ forme avec R₃ et les atomes d'azote et de carbone auxquels ils sont respectivement attachés, un hétérocycle à 4 à 7 chaînons, éventuellement substitué en position α de l'atome d'azote par un ou 2 radicaux R_a et R_b pouvant être indépendamment l'un de l'autre hydrogène ou alkyle droit ou ramifié et contenant 1 à 4 atomes de carbone, et

5 R₂ est un atome d'hydrogène ou représente un radical -CO-O-CHR₄-OCOR₅ pour lequel R₄ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 4C, et R₅ est un radical alkyle éventuellement substitué par benzyloxycarbonylamino, acylamino ou par le reste d'un aminoacide, ou représente un radical hétérocyclyle ou bien

10 R₂ représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 4C, un radical alkyle contenant 2 à 4C substitué par hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino dont les parties alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel elles sont attachées, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, étant entendu que ledit radical alkyle 2 à 4C substitué est en chaîne droite ou ramifiée et comporte au moins 2 atomes de carbone entre l'atome d'azote portant R₂ et le substituant ;

15 sous leur formes R ou S ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, lorsqu'ils existent, présentent une activité particulièrement intéressante comme analgésiques, notamment dans le traitement de la douleur chronique.

Il est entendu que, sauf mention spéciale, les radicaux ou les restes alkyle ou acyle sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 7 atomes de carbone, notamment les radicaux 20 acyle peuvent être des radicaux acétyle. Les radicaux aryle ou aralkyle peuvent être des radicaux mono ou bicycliques, comprenant 6 à 10 chaînons, par exemple phényle, naphthyle, benzyle, phénéthyle ou naphtylcoyle.

Il est entendu que les radicaux hétérocyclyle peuvent être des radicaux mono ou bicycliques aromatiques ou non, comprenant 5 à 10 chaînons et contenant 1 à 4 25 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre. Notamment ils peuvent être choisis parmi les radicaux thiényle, furyle, pyrrolyle, pyrrolidinyle pipéridyle pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pipérazinyle, dioxolyle, imidazolyle, imidazolinyne, pyrazolyle, tétrazolyle, pyrannyle, tétrahydropyrannyle, tétrahydrofuranyle, oxazolyle, thiazolyle, thiazinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, indolyle, indolizinyle, quinolyle, 30 naphtyridinyle.

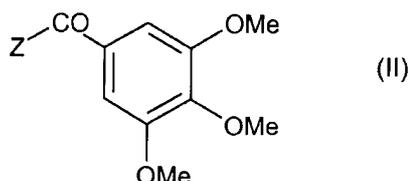
Il est entendu que les amino-acides cités ci-avant peuvent être notamment choisis parmi des amino-acides naturels ou non, comme par exemple glycine, alanine, leucine, isoleucine, proline, valine, phénylalanine ou H₂NC(CH₃)₂CO₂H, en série L ou D et que ces groupements sont protégés préalablement aux réactions de synthèse, sous forme d'amides 35 ou de carbamates ; la protection et la libération des radicaux protecteurs s'effectue selon les

méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition ISBN 978-0-471-69754-1, December 2006.

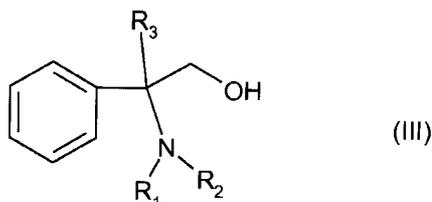
Les atomes d'halogène sont choisis parmi le chlore, le fluor, le brome et l'iode.

Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, les radicaux alkyle ou acyle sont droits
5 ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone.

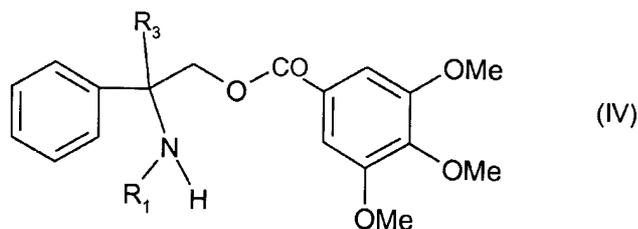
Selon l'invention, les esters dérivés de 2-amino-2-phényl-alkanol de formule générale (I) sont préparés par action d'un dérivé de formule générale :



dans laquelle Z est un atome d'halogène, un radical hydroxy ou le reste d'un ester réactif,
10 sur le dérivé de 2-amino-2-phényl-alkanol, de formule générale :



dans laquelle R₁ et R₃ sont définis comme précédemment et R₂ est défini comme précédemment, suivie le cas échéant, lorsque R₂ est l'atome d'hydrogène, de la substitution de l'amine de l'ester dérivé de 2-amino-2-phényl-alkanol obtenu, de formule générale :



15

dans laquelle R₁ et R₃ sont définis comme ci-dessus,

- soit, lorsque l'on veut obtenir des dérivés pour lesquels R₂ est -CO-O-CHR₄-OCOR₅, par action du chloroalkylchloroformate, suivie de la réaction du produit obtenu avec un sel alcalin de l'acide correspondant R₅COOH, par exemple le sel de sodium, de potassium ou le sel de césium R₅COOCs, ou encore le sel d'argent ou un sel d'ammonium quaternaire (comme par exemple le sel de tert-butyl ammonium), de cet acide,
20

- soit, lorsque l'on veut obtenir des dérivés pour lesquels R_2 est alkyle substitué, par acylation par un halogénure d'acide ou un ester réactif de structure :



5 dans laquelle R_2 est défini comme ci-dessus et Z est un atome d'halogène ou le reste d'un ester réactif, suivie de la réduction de l'amide formé en une amine.

Le produit de formule générale (II) peut être un dérivé réactif de l'acide 3,4,5-triméthoxy benzoïque comme un halogénure d'acide ou un ester réactif.

La réaction du dérivé de 2-amino-2-phényl alkanol de formule générale (III) s'effectue de préférence au moyen d'un dérivé pour lequel R_2 est l'atome d'hydrogène.

10 Lorsque le produit de formule générale (II) est un dérivé réactif de l'acide 3,4,5-triméthoxy benzoïque comme l'halogénure d'acide ou un ester réactif, la réaction du dérivé de formule générale (II) sur le dérivé 2-amino-2-phényl alkanol de formule générale (III) s'effectue avantageusement en présence d'une base azotée comme par exemple la triéthylamine, la diméthylaminopyridine, diisopropyléthylamine dans le cas de l'halogénure
15 d'acide de formule (II) et la réaction s'effectue généralement dans un solvant organique comme un solvant chloré (dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0 et 70°C, de préférence en opérant sous azote. Et dans le cas d'un ester réactif de formule (II), en présence du méthylate de sodium dans un solvant organique comme le toluène en présence d'un alcool comme le méthanol ou l'éthanol, à une
20 température comprise entre 25 et 150°C.

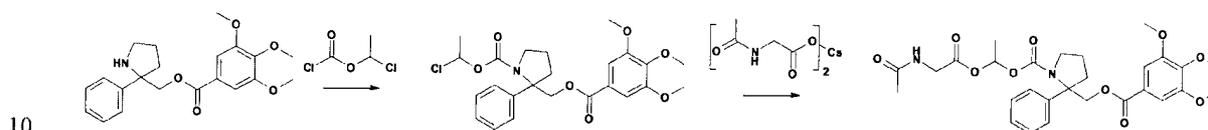
Lorsque Z est un atome d'halogène, il est avantageusement choisi parmi le chlore ou le brome.

Lorsque le produit de formule générale (II) est l'acide 3,4,5-triméthoxy benzoïque la
25 réaction s'effectue généralement en présence d'un carbodiimide, dans un solvant halogéné (dichlorométhane, dichloréthane, chloroforme par exemple), à une température comprise entre 0 et 70°C.

Il est entendu que lorsque l'on veut obtenir un dérivé de formule générale (IV) de forme R ou S, on fait agir un dérivé de 2-amino-2-phényl alkanol, de formule générale (III) de forme R ou S. Il est également entendu que les dérivés de formule générale (IV) de forme
30 R ou S conduisent à des dérivés de formule générale (I) de forme R ou S.

Lorsque l'on veut obtenir un produit pour lequel le radical R_2 est -CO-O-CHR₄-OCOR₅, on opère par action du chloroalkylchloroformate sur le produit de formule générale (IV), la réaction s'effectue dans un solvant organique comme un solvant chloré (dichlorométhane, dichloréthane par exemple), ou comme un éther
35 (tétrahydrofuranne par exemple), à une température comprise entre -10 et 50°C. Elle est suivie de la réaction du produit obtenu avec un sel alcalin de l'acide correspondant

R_5COOH , par exemple le sel de sodium, de potassium ou le sel de césium, le sel d'argent, ou un sel d'ammonium quaternaire, dans un solvant organique comme par exemple un amide comme le diméthylformamide, un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), un ester (acétate d'éthyle par exemple), un hydrocarbure aromatique (toluène par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple), une cétone (acétone, méthyl éthyl cétone par exemple), en présence ou en absence d'iodure de sodium, à une température comprise entre 0 et 60°C. A titre d'exemple, dans le cas où R_1 et R_3 forment avec l'atome d'azote un cycle à 5 chaînons et dans le cas où R_2 est $-CO-O-C(CH_3)-O-CO-CH_2NHCOCH_3$ le produit peut être préparé selon le schéma suivant :

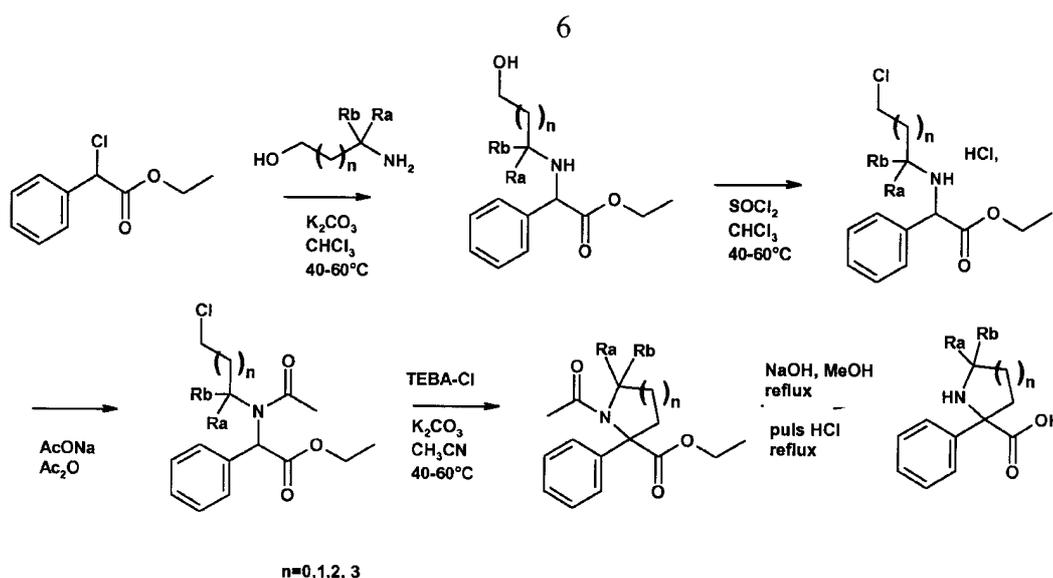


Lorsque l'on veut obtenir un dérivé de formule générale (I) pour lequel R_2 est alkyle substitué la réaction d'acylation de l'amine du dérivé de formule générale (IV) s'effectue dans un solvant halogéné (dichlorométhane, dichloréthane par exemple) ou dans un éther (tétrahydrofurane), à une température comprise entre 0 et 70°C. Le cas échéant l'ester réactif peut être préparé au moyen d'hydroxybenzotriazole. La réduction s'effectue en présence de borane ou d'hydrure d'aluminium et de lithium, dans le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 0 et 70°C.

Les dérivés de l'acide 3,4,5-triméthoxy benzoïque de formule générale (II) peuvent être préparés selon les méthodes habituelles de transformation des acides carboxyliques en leurs dérivés réactifs, qui n'altèrent pas le reste de la molécule.

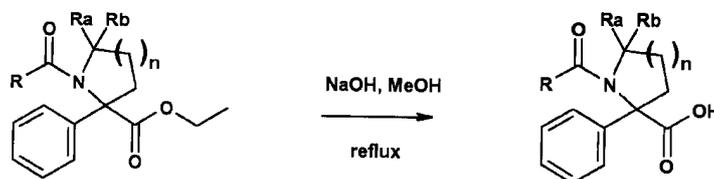
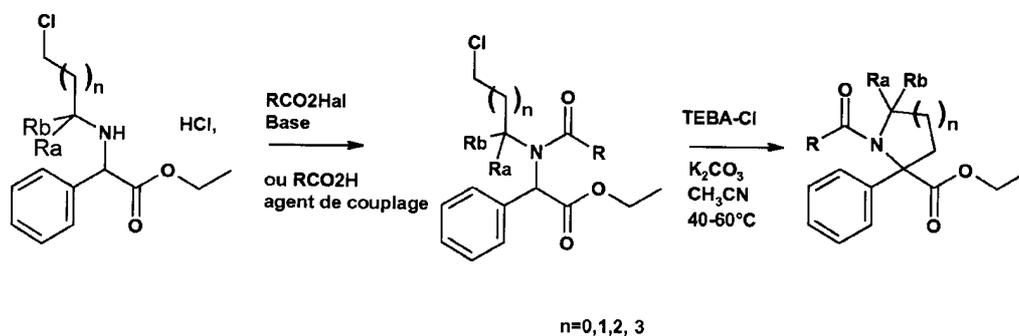
L'acide 2-phényl-pyrrolidine-2-carboxylique, précurseur de l'alcool de formule générale (III), est un produit commercial, ses dérivés peuvent être préparés par analogie avec la synthèse de ce produit.

Plus particulièrement, les acides correspondants peuvent être préparés selon et par analogie avec la synthèse décrite par A.O. Martiryosyan, S.P. Gasparyan et coll, Chemistry of Heterocyclic Compounds, vol. 36(4), 416-420 (2000), et particulièrement selon les schémas suivants:



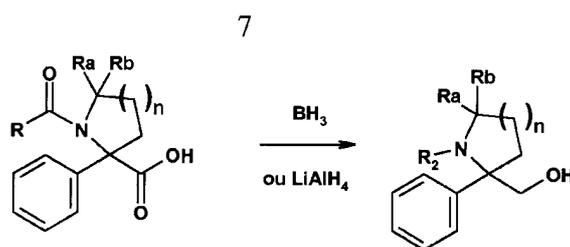
lorsque R_2 est hydrogène, et R_1 et R_3 de la formule (III) sont représentés sous leur forme cyclique pouvant porter des substituants R_a et R_b ,

ou bien, lorsque R_2 est autre que l'atome d'hydrogène, et R_1 et R_3 de la formule (III) sont représentés sous leur forme cyclique pouvant porter des substituants R_a et R_b selon le schéma :



Etant entendu que la base utilisée dans la première étape peut être une amine tertiaire comme la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine et l'agent de couplage peut être par exemple l'hydroxy benzotriazole .

D'une manière générale, les dérivés de formule générale (III) peuvent être préparés par réduction de l'acide correspondant en alcool, et par analogie avec la méthode décrite dans les demandes de brevet FR 2 765 218 ou EP 510 168. A titre d'exemple, selon le schéma suivant :



Il est entendu que lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (I) sous forme S ou R, on fait agir un dérivé de 2-amino-2-phényl alkanol de formule générale (III) de forme S ou R.

- 5 Les dérivés de 2-amino-2-phényl alkanol de formule générale (III) de forme S ou R peuvent être préparés par séparation selon les méthodes habituelles de séparation des énantiomères qui n'affectent pas le reste de la molécule ou par analogie avec la méthode décrite dans le brevet européen EP 510,168.

Lorsqu'ils existent les sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être des sels d'addition avec les acides. Notamment des sels avec les acides minéraux comme par exemple les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates, les phosphates ou les sels d'addition avec les acides organiques comme par exemple les acétates, les maléates, les fumarates, les tartrates, les citrates.

10 Les dérivés de formule générale (I) peuvent être purifiés selon les méthodes habituelles, notamment par chromatographie ou par cristallisation.

Les dérivés de formule générale (I) sont particulièrement intéressants du fait de leur activité analgésique puissante, notamment dans la douleur chronique.

20 Leur activité a été mise en évidence in vitro dans le test de l'inhibition des canaux sodiques par application de la méthode de G. B. Brown, ³H-batrachotoxinin-A benzoate binding to voltage-sensitive sodium channels : inhibition by the channel blockers tetrodotoxin and saxitoxin, J. Neurosci., 6, 2064 (1986). In vitro dans ce test, les produits selon l'invention ont manifesté des activités entre 25 et 90 % d'inhibition pour des concentrations de 3,2 (μM).

25 Cette activité est prédictive d'un effet anti-nociceptif et donc d'une efficacité potentielle pour le traitement des douleurs viscérales et neuropathiques : Roman F.J. et coll., J. Pharmacol. Exp. Ther., 289(3), 1391-97 (1999); V. Kayser et coll., Life Sciences, 66(5), 433-39 (2000).

30 Le rôle important des canaux sodiques dans la nociception est largement supporté par la littérature : Wood J.N. et coll., Voltage-gated sodium channels and pain pathways, J. Neurobiol., 61(1), 55-71 (2004) ; Cox JJ. et coll., Nature ; 444 (7121), 894-8 (2006) ; Ahmad S. et coll., Hum. Mol. Genet., 16(17), 2114-21 (2007). Plus particulièrement le

potentiel thérapeutique des inhibiteurs de canaux sodiques dans le traitement de la douleur neuropathique est largement connu : Devor M., Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain., J. Pain., 7(1 Suppl 1), S3-S12 (2006). De nombreux produits synthétisés à ce jour démontrent que les inhibiteurs de canaux sodiques peuvent accroître le profil
5 bénéfice/ risque des agents thérapeutiques utilisés dans le traitement de la douleur : Veneroni et coll., Pain., 102(1-2), 17-25 (2003); Ok et coll., Bioorg. Med. Chem. Lett., 16(5), 1358-61 (2006) ; Ilyin et coll , J. Pharmacol. Exp. Ther., 318(3), 1083-93 (2006) ; Jarvis et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 104 (20), 8520-5 (2007).

Enfin les produits selon l'invention ne manifestent pas de toxicité avérée.

10 Parmi les produits de formule générale (I), plus particulièrement intéressants sont les produits pour lesquels : R₁ forme avec R₃ et les atomes d'azote et de carbone auxquels ils sont respectivement attachés, un hétérocycle à 4 à 7 chaînons, éventuellement substitué en position α de l'atome d'azote par un ou 2 radicaux R_a et R_b pouvant être indépendamment l'un de l'autre hydrogène ou alkyle droit ou ramifié et contenant 1 à 4 atomes de carbone, et
15 R₂ est un atome d'hydrogène et parmi ces produits, notamment les esters dérivés de 2-amino-2-phényl-alkanol de formule générale (I) pour lesquels R₁ et R₃ forment ensemble avec les atomes d'azote et de carbone auxquels ils sont respectivement attachés, un hétérocycle à 4 à 7 chaînons, et R₂ est un atome d'hydrogène, sous leurs formes R ou S ou leurs mélanges, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, lorsqu'ils existent.

20 Plus spécialement préférés sont les produits qui sont énoncés ci-après :
2-phényl-azétidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
4-méthyl-2-phényl-azétidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
4,4-diméthyl-2-phényl-azétidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
2-phényl-pyrrolidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
25 5-méthyl-2-phényl-pyrrolidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
5,5-diméthyl-2-phényl-pyrrolidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
2-phényl-piperidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
6-méthyl-2-phényl-piperidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
6,6-diméthyl-2-phényl-piperidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
30 2-phényl-azépan-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
7-méthyl-2-phényl-azépan-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
7,7-diméthyl-2-phényl-azépan-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque.
L' exemple suivant illustre la présente invention.

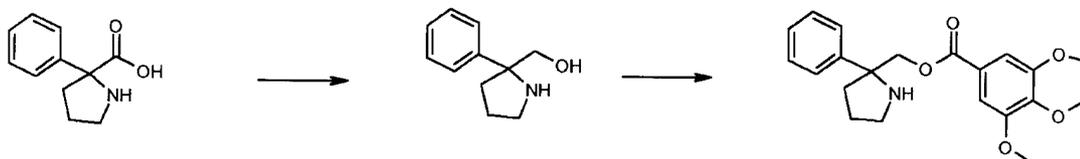
Dans l' exemple qui suit, les abréviations employées ont la signification suivante :

35 DMF diméthylformamide
DMSO diméthylsulfoxyde
THF tétrahydrofurane

DIPEA *N,N*-diisopropyléthylamine

CCM chromatographie en couche mince

Exemple



- 5 Dans un tricol muni d'un coude de distillation, 200 mg (0,001 mol) de (2-phénylpyrrolidin-2-yl)méthanol sont solubilisés dans 6 ml de toluène et 0,4 ml de méthanol. 0,026g (0,00124) mol de l'ester méthylique de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque est additionné au mélange réactionnel. Le mélange réactionnel est chauffé à 130°C, puis 61 mg (0.0011 mol) de méthoxide de sodium sont additionnés. Le mélange réactionnel est laissé toute la nuit à
- 10 130°C et le méthanol est distillé. A nouveau, 0,0266g de l'ester méthylique de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque sont ajoutés et le mélange réactionnel est chauffé à 130°C pendant 3 heures.

La CCM sur silice (CH₂Cl₂/MeOH: 95/5), indique que la réaction est terminée.

- Le mélange réactionnel est purifié sur colonne de silice:CH₂Cl₂/MeOH: 99/1 pour donner
- 15 54 mg de l'ester 2-phényl-pyrrolidin-2-ylméthylique de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque, sous forme d'une huile jaune (rendement : 10 %).

RMN 1H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) = 1,56-2,17 (m, 4H, CH₂); 2,96-3,15 (m, 2H, CH₂N); 3,76-3,91 (3 (s), 9H, OCH₃); 4,33 (dd, 2H, CH₂O); 7,08 (s, 2H, ArH); 7.24-7.35 (m, 3H, ArH); 7.43-7.55 (d, 2H, ArH).

- 20 MS (ES⁺) : [M+H]⁺, m/z : 372,2

Le 2-phénylpyrrolidin-2-yl)méthanol peut être préparé de la manière suivante :

- Sous atmosphère d'azote, l'acide 2-phényl-pyrrolidine-2-carboxylique (217,20 mg, 0,0011358 mol) est solubilisé dans le tétrahydrofurane (THF) (5 mL). 2,3 mL d'une solution de complexe borane-THF, 1M, en solution dans le THF sont additionnés goutte à goutte. Le
- 25 mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures puis refroidi dans un bain de glace.

- 5 mL d'une solution de NaOH, 5M, sont additionnés goutte à goutte. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois avec 20 mL de chlorure de méthylène. La phase organique résultante est séchée sur Na₂SO₄ puis filtrée et concentrée à sec à l'évaporateur rotatif. Ainsi, 200,0 mg de
- 30 2-phénylpyrrolidin-2-yl)méthanol sont obtenus, sous forme d'une huile jaune (rendement : 99%)

RMN 1H (300 MHz, CD3OD): δ (ppm) = 1,64-2,17 (m, 4H, CH₂); 2,80-3,08 (m, 2H, CH₂N); 3,21 (m, 1H, NH); 3,42-3,58 (m, 2H, CH₂O); 3.61 (m, 1H, OH); 7,08-7,43 (m, 5H, ArH).

5 Les produits de formule générale (I) peuvent être administrés par voie orale, parentérale, perlinguale, rectale, en aérosols ou sous forme topique.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques comprenant au moins un ester dérivé 2-amino-2-phényl-alkanol de formule générale (I) et/ou leurs sels, lorsqu'ils existent, à l'état pur ou sous forme d'association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

10 Ces compositions peuvent être présentées sous forme de compositions solides, notamment sous forme de comprimés, de comprimés enrobés, de pilules, de gélules, de poudres à mettre en solution ou en suspension, ou de granulés, ou sous forme de compositions liquides comme des solutions ou des suspensions injectables, des solutions ou des suspensions buvables, des sirops, des émulsions, des élixirs contenant des diluants
15 inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine ou sous forme de suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions ou encore sous forme de compositions à pulvériser. Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles.

Dans les compositions solides pour administration orale le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que par exemple
20 le saccharose, le lactose, l'amidon ou ses dérivés, la cellulose microcristalline, la silice colloïdale, la povidone, le talc, la gomme arabique.

Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

25 Les compositions liquides pour administration orale, peuvent comprennent des véhicules aqueux ou non comme des diluants et peuvent aussi comprendre d'autres substances comme par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants. Les compositions non aqueuses peuvent comprendre des corps gras d'origine animale ou végétale, des dérivés paraffiniques, des glycols, de la lécithine de soja.

30 Les compositions administrables par voie parentérale, sont plus particulièrement des compositions administrables par voie intramusculaire ou intra-veineuse. Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par
35 exemple l'oléate d'éthyle.

Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants, stabilisants, et/ou des conservateurs.

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

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

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des patches qui contiennent outre le principe actif des excipients compatibles tels que l'huile de silicone, de la paraffine.

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

En thérapeutique humaine, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, et des autres facteurs propres au sujet à traiter. La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 50 mg à 2 g par jour pour un adulte, par voie orale.

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

Exemple

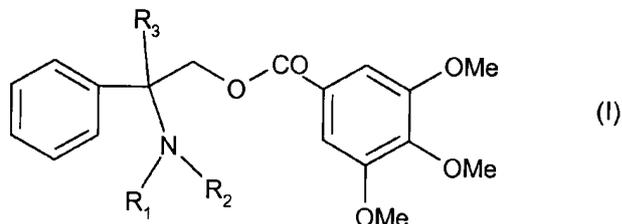
On prépare une formulation administrable par voie orale et ayant la composition suivante :
ester 2-phényl-pyrrolidin-2-ylméthylique de l'acide 3,4,5-triméthoxybenzoïque 100 mg
lactose monohydrate,
30 amidon de maïs modifié,
hydroxypropyl méthylcellulose,
carboxyméthylamidon de sodium,
acide tartrique,
silice colloïdale,

35

stéarate de magnésium,
macrogol 4000,
dioxyde de titane.

REVENDICATIONS

1. Un ester dérivé de 2-amino-2-phényl-alkanol de formule générale :



dans laquelle :

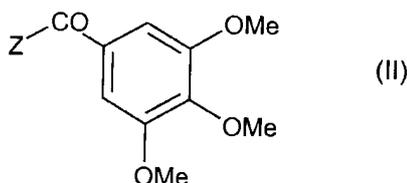
- 5 R_1 forme avec R_3 et les atomes d'azote et de carbone auxquels ils sont respectivement attachés, un hétérocycle à 4 à 7 chaînons, éventuellement substitué en position α de l'atome d'azote par un ou 2 radicaux R_a et R_b pouvant être indépendamment l'un de l'autre hydrogène ou alkyle droit ou ramifié et contenant 1 à 4 atomes de carbone, et
- R_2 est un atome d'hydrogène ou représente un radical $-CO-O-CHR_4-OCOR_5$ pour lequel R_4 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle droit ou ramifié contenant 1 à 4C, et R_5 est un radical alkyle éventuellement substitué par benzyloxycarbonylamino, acylamino ou par le reste d'un acide aminé, ou représente un radical hétérocyclique ou bien
- 10 R_2 représente un radical alkyle en chaîne droite ou ramifiée contenant 1 à 4C, un radical alkyle contenant 2 à 4C substitué par hydroxy, alkoxy, alkylthio, amino, alkylamino, dialkylamino dont les parties alcoyle peuvent former avec l'atome d'azote auquel elles sont attachées, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, étant entendu que ledit radical alkyle 2 à 4C substitué est en chaîne droite ou ramifiée et comporte au moins 2 atomes de carbone entre l'atome d'azote portant R_2 et le substituant
- 15 les radicaux alkyle et acyle étant, sauf mention spéciale, droits ou ramifiés et contenant 1 à 7 atomes de carbone,
- 20 sous ses formes R ou S ou leurs mélanges, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, lorsqu'ils existent.
2. Un ester dérivé de 2-amino-2-phényl-alkanol selon la revendication 1 caractérisé en ce que R_1 forme avec R_3 et les atomes d'azote et de carbone auxquels ils sont respectivement
- 25 attachés, un hétérocycle à 4 à 7 chaînons, éventuellement substitué en position α de l'atome d'azote par un ou 2 radicaux R_a et R_b pouvant être indépendamment l'un de l'autre hydrogène ou alkyle droit ou ramifié et contenant 1 à 4 atomes de carbone, et R_2 est un atome d'hydrogène, sous ses formes R ou S ou leurs mélanges, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, lorsqu'ils existent.

3. Un ester dérivé de 2-amino-2-phényl-alkanol selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que R₁ et R₃ forment ensemble avec les atomes d'azote et de carbone auxquels ils sont respectivement attachés, un hétérocycle à 4 à 7 chaînons, et R₂ est un atome d'hydrogène, sous ses formes R ou S ou leurs mélanges, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, lorsqu'ils existent.

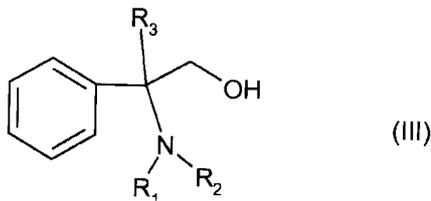
4. Un ester dérivé de 2-amino-2-phényl-alkanol selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il répond à l'une des structures suivantes :

- 2-phényl-azétidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
- 4-méthyl-2-phényl-azétidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
- 10 4,4-diméthyl-2-phényl-azétidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
- 2-phényl-pyrrolidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
- 5-méthyl-2-phényl-pyrrolidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
- 5,5-diméthyl-2-phényl-pyrrolidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
- 2-phényl-piperidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
- 15 6-méthyl-2-phényl-piperidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
- 6,6-diméthyl-2-phényl-piperidin-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
- 2-phényl-azépan-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
- 7-méthyl-2-phényl-azépan-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque
- 7,7-diméthyl-2-phényl-azépan-2-yl méthyl ester de l'acide 3,4,5-triméthoxy-benzoïque

5. Un procédé de préparation d'un dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un dérivé de formule générale :

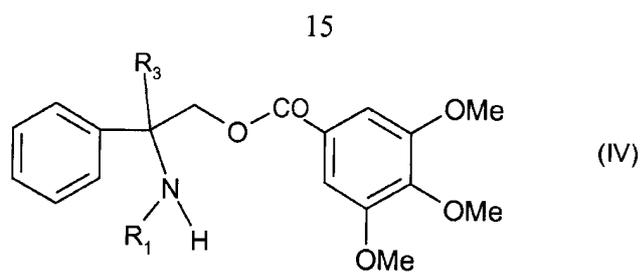


dans laquelle Z est un atome d'halogène, un radical hydroxy ou le reste d'un ester réactif, sur le dérivé de 2-amino-2-phényl-alkanol, de formule générale :



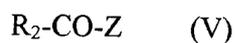
25

dans laquelle R₁ et R₃ sont définis comme dans la revendication 1 et R₂ est défini comme dans la revendication 1, puis le cas échéant, lorsque R₂ est l'atome d'hydrogène, effectue la substitution de l'amine de l'ester dérivé de 2-amino-2-phényl-alkanol obtenu, de formule générale :



dans laquelle R_1 et R_3 sont définis comme ci-dessus,

- soit, lorsque l'on veut obtenir des dérivés pour lesquels R_2 est $-\text{CO}-\text{O}-\text{CHR}_4-\text{OCOR}_5$, par action du chloroalkylchloroformate, suivie de la réaction du produit obtenu avec un sel alcalin de l'acide correspondant $R_5\text{COOH}$, ou encore le sel d'argent ou un sel d'ammonium quaternaire de cet acide,
- soit, lorsque l'on veut obtenir des dérivés pour lesquels R_2 est alkyle substitué, par acylation par un halogénure d'acide ou un ester réactif de structure :



- 10 dans laquelle R_2 est défini comme ci-dessus et Z est un atome d'halogène ou le reste d'un ester réactif, suivie de la réduction de l'amide formé en une amine,

puis transforme éventuellement le produit obtenu en un sel pharmaceutiquement acceptable, lorsqu'ils existent.

6. Composition pharmaceutique comprenant au moins un produit selon la revendication 1, à l'état pur ou sous forme d'association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.