

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 734 724

②1 N° d'enregistrement national :

95 06530

⑤1 Int Cl[®] : A 61 K 31/40, 31/425

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 01.06.95.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 06.12.96 Bulletin 96/49.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : RHONE POULENC RORER SA
SOCIETE ANONYME — FR.

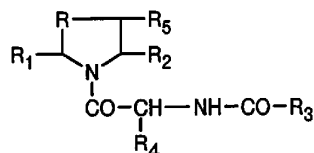
⑦2 Inventeur(s) : IMPERATO ASSUNTA.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 APPLICATION DE DERIVES DE PYRROLIDINE A LA PREPARATION DE MEDICAMENTS DESTINES AU
TRAITEMENT DE L'ALCOOLISME.

⑤7 Application de dérivés de la pyrrolidine de formule gé-
nérale:



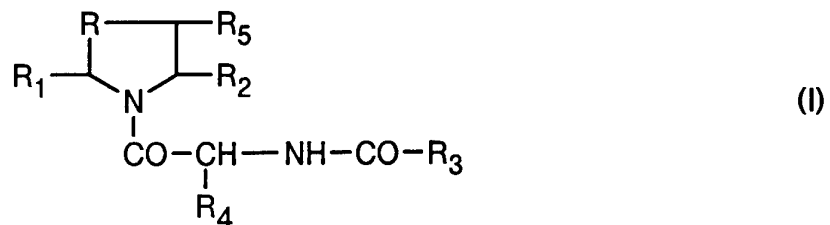
à la préparation de médicaments destinés au traitement
de l'alcoolisme chronique ou des états dus à l'abus d'al-
cool.

FR 2 734 724 - A1



APPLICATION DE DERIVES DE PYRROLIDINE A LA PREPARATION DE
MEDICAMENTS DESTINES AU TRAITEMENT DE L'ALCOOLISME

La présente invention concerne l'application de dérivés de formule :



- 5 à la préparation de médicaments destinés au traitement de l'alcoolisme chronique ou des états dus à l'abus d'alcool.

Dans la formule (I),

- soit R représente un radical méthylène, éthylène, SO, SO₂, CHOH ou un atome de soufre, R₁ représente un radical pyridyle éventuellement substitué
 10 par un ou plusieurs radicaux alkyle, furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, thiényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, quinolye éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, naphtyle éventuellement substitué par un ou
 15 plusieurs radicaux alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonyle, -CO-NR₇R₈, -NH-CO-CH₃, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy et R₅ représente un atome d'hydrogène,
- 20 -soit R représente un radical méthylène, R₁ représente un atome d'hydrogène et R₅ représente un radical phényle,
- soit R représente un radical CHR₆, R₁ et R₅ représentent chacun un atome d'hydrogène,

-R₂ représente un radical alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, cycloalkylalkyloxycarbonyle, -CONR₉R₁₀ ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy ou hydroxy,

- 5 -R₃ représente un radical phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio), naphthyle, indolyle, quinolyle ou phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle,
 10 alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyne, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk,
 15 -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H, sous forme de sel, -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yle-5,

-R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

- 20 -R₆ représente un radical phényle,

-R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

- 25 -R₈ représente un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

- ou bien R₇ et R₈ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N) et éventuellement
 30 substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

-R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

- 5 -R₁₀ représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

ou bien R₉ et R₁₀ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant
10 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N, S) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

- X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phénylalkyle,

- alk représente un radical alkyle ou alkylène,

- 15 - alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alkoxyalkyle ou alkoxyalkylène.

Dans les définitions qui précèdent et celles qui seront citées ci-après, sauf mention contraire, les radicaux alkyle, alkylène et alcoxy et les portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux ou portions acyle contiennent 2 à 4 atomes
20 de carbone et les radicaux et portions cycloalkyle contiennent 3 à 6 atomes de carbone.

Lorsque R₇ et R₈ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle pipéridino éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou un cycle
25 tétrahydro-1,2,3,4 quinoléine.

Lorsque R₉ et R₁₀ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, celui-ci est de préférence un cycle pipéridino, perhydroazépinyl-1, tétrahydro-1,2,3,6 pyridyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 quinolyl-1, pyrrolidinyl-1, tétrahydro-1,2,3,4 isoquinolyl-2, thiomorpholino ou

indolyl-1, ces cycles pouvant être éventuellement substitués par au moins un radical alkyle.

Les composés de formule (I) comportant un ou plusieurs centres asymétriques présentent des formes isomères. Les racémiques et les
5 énantiomères de ces composés font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent éventuellement exister sous forme de sels d'addition avec un acide minéral ou organique.

Les composés de formule (I) comportant un reste carboxy, sulfo ou alk-SO₃H peuvent également exister sous forme de sels métalliques ou de
10 sels d'addition avec les bases azotées pharmaceutiquement acceptables.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques (tels que acétate, propionate, succinate, benzoate, fumarate, maléate, oxalate, méthanesulfonate, iséthionate, théophyllinacétate, salicylate,
15 méthylène-bis-β-oxynaphtoate, chlorhydrate, sulfate, nitrate et phosphate), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (calcium, magnésium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, triméthylamine, méthylamine, benzylamine, N-benzyl-β-phénéthylamine, choline, arginine, leucine, lysine, N-méthyl
20 glucamine).

Les produits de formule (I) et leurs sels peuvent être préparés dans les conditions décrites dans la demande internationale PCT WO 93/01167.

D'après la demande internationale PCT WO 93/01167, les composés de formule (I) présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes.
25 Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs de la cholécystokinine (CCK) et de la gastrine et sont donc utiles dans le traitement et la prévention des désordres liés à la CCK et à la gastrine au niveau du système nerveux et de l'appareil gastrointestinal.

C'est ainsi que selon la demande internationale PCT WO 93/01167,
30 les composés peuvent être utilisés pour le traitement ou la prévention des psychoses, des troubles anxieux, de la maladie de Parkinson, de la

diskinésie tardive, du syndrome du colon irritable, de la pancréatite aiguë, des ulcères, des désordres de la motilité intestinale, de certaines tumeurs sensibles à la CCK et comme régulateur de l'appétit.

Ces composés, qui ont également un effet de potentialisation sur
5 l'activité analgésique des médicaments narcotiques et non narcotiques, peuvent avoir un effet analgésique propre.

Par ailleurs, les composés qui ont une forte affinité pour les récepteurs CCK modifient les capacités de mémorisation, peuvent être efficaces dans les troubles de la mémoire.

10 Il a maintenant été trouvé que les composés de formule (I) sont particulièrement utiles pour préparer des médicaments utilisables dans le traitement de l'alcoolisme chronique ou des états résultant d'un abus d'alcool.

En se basant sur les travaux de H.H. Samson et R.A. Harris, Trends Pharmacol. Sci., 13, 206-211 (1992) et en effectuant les essais sur des rats
15 entraînés à une forte consommation d'alcool, l'efficacité des composés selon l'invention peut être montrée en notant le comportement de rats vis-à-vis de la consommation de l'alcool. En effectuant des traitements répétés avec les produits selon l'invention à des doses comprises entre 5 et 25 mg/kg i.p. par jour pendant 14 jours la consommation d'alcool des animaux traités diminue
20 des 2/3.

Chez le rat rendu alcool dépendant, les composés permettent une diminution de la consommation d'alcool pouvant atteindre plus de 40 % lorsque les composés selon l'invention sont administrés à des doses comprises entre 5 et 50 mg/kg par voie intrapéritonéale.

25 L'activité des produits peut aussi être mise en évidence chez les singes vivant dans les îles Caraïbes (*Cercopithecus aethiops*), dont une grande majorité consomme volontairement des boissons alcoolisées. Lorsque les composés selon l'invention sont administrés à des doses comprises entre 5 et 50 mg/kg par voie orale pendant 2 semaines à des
30 singes habitués à consommer plus de 5 g d'éthanol par jour, la consommation diminue de 40 % la première semaine et de 30 % la seconde.

Par ailleurs, les produits selon l'invention n'ont pas d'influence sur la consommation de nourriture puisque le poids moyen reste constant ainsi que sur la consommation d'eau.

D'un intérêt particulier sont les composés de formule (I) pour lesquels
 5 R représente un radical méthylène, un atome de soufre ou un radical SO, R₁ représente un radical phényle éventuellement substitué, R₂ représente un radical phényle ou alcoxycarbonyle, R₄ et R₅ représente un atome d'hydrogène, R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical carboxy, -alk-COOH, -S-alk-COOH,
 10 hydroxyalkyle, alk'-COOH ou alkSO₃⁻, hydroxyiminoalkyle. Plus particulièrement intéressants sont les produits de formule (I) dans laquelle R₁ et R₂ sont en position cis l'un par rapport à l'autre.

D'un intérêt particulier sont les composés suivants :

- 15 - {{{(hydroxy-1 éthyl-(RS))-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl]-1 phényl-5 proline de tert-butyle-(2RS,5SR),
- acide {{{tert-butoxycarbonyl-2 phényl-5 pyrrolidiny-1 (2S,5R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phényl]-2 propionique,
- acide {{{tert-butoxycarbonyl-2 phényl-5 pyrrolidiny-1)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phénylthio} acétique-(2RS,5SR),
- 20 - acide {{{tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 thiazolidiny-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phénylacétique-(2R,4R),
- acide {{{tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidiny-3-(2R,4R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phényl]-1 éthanesulfonate de potassium-(RS),
- 25 - {{{tert-butoxycarbonyl-2 phényl-5 pyrrolidiny-1-(2S,5R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phényl]-1 éthanesulfonate de potassium-(RS),
- {{{tert-butoxycarbonyl-2 phényl-5 pyrrolidiny-1)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido]-3 phényl]-1 méthanesulfonate de potassium-(2S,5R).

- acide {[tert-butoxycarbonyl-2 phényl-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 benzoïque-(2S,5R),
- acide {[tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 benzoïque-(2RS,5SR),
- 5 - acide {[diphényl-2,5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 benzoïque-(cis),
- acide {[hydroxy-2 phényl]-2 phényl-5 pyrrolidinyl-1]-2 oxo-2 uréido}-3 phénylacétique-(2RS,5SR),
- acide {[tert-butoxycarbonyl-4 phényl-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(2R,4R),
- 10 - acide {[tert-butoxycarbonyl-4 phényl-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 benzoïque-(2R,4R),
- acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-2 oxyde-1 thiazolidinyl-3-(1RS,2R,4R)]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl]-2 propionique,
- 15 - acide {[tert-butoxycarbonyl-4 (difluoro-2,3 phényl)-2 thiazolidinyl-3]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(2R,4R),
- {[hydroxyimino-1 éthyl]-3 phényl-(E)]-3 uréido}-2 acétyl]-1 phényl-5 prolinat de tert-butyle-(2RS,5SR).

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé
 20 de formule (I) sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie
 25 orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon

l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine.

Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit 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 crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

En thérapeutique humaine, les médicaments selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement de l'alcoolisme chronique et des états dus à l'abus d'alcool.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 0,05 g et 1 g par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 10 mg à 500 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des médicaments selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

15	- Acide {{{(tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3-(2R,4R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionique,	
	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
20	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle de comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Acide {{{(tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3-(2R,4R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionique,	
	50 mg

	- Lactose.....	104 mg
	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
5	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

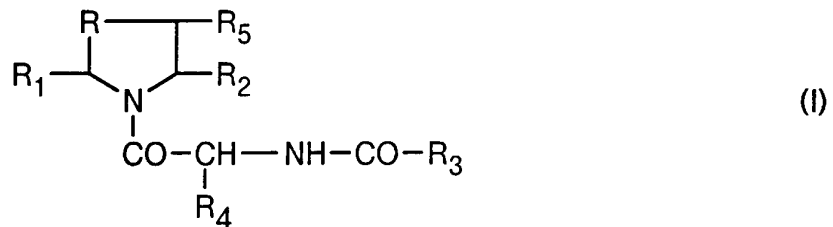
10 EXEMPLE C

On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Acide {{{(tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3-(2R,4R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionique,	
15	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzylique.....	0,06 cm ³
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 cm ³
20	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- Propylène glycol.....	1,6 cm ³
	- Eau.....q.s.p.	4 cm ³

REVENDICATIONS

1- Application de composés de formule :



dans laquelle

- 5 -soit R représente un radical méthylène, éthylène, SO, SO₂, CHOH ou un atome de soufre, R₁ représente un radical pyridyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, furyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, thiényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, quinolyne éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, indolyne éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, hydroxy, nitro, amino, monoalkylamino, dialkylamino, alcoxycarbonyle, -CO-NR₇R₈, -NH-CO-CH₃, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy et R₅ représente un atome d'hydrogène,

-soit R représente un radical méthylène, R₁ représente un atome d'hydrogène et R₅ représente un radical phényle,

- 20 -soit R représente un radical CHR₆, R₁ et R₅ représentent chacun un atome d'hydrogène,

-R₂ représente un radical alcoxycarbonyle, cycloalkyloxycarbonyle, cycloalkylalkyloxycarbonyle, -CONR₉R₁₀ ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, alcoxy ou hydroxy,

- R₃ représente un radical phényle (éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio), naphtyle, indolyle, quinolyle ou phénylamino dont le noyau phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, alkylthio, trifluorométhyle, carboxy, alcoxycarbonyle, hydroxy, nitro, amino, acyle, cyano, sulfamoyle, carbamoyle, hydroxyiminoalkyle, alcoxyiminoalkyle, hydroxyaminocarbonyle, alcoxyaminocarbonyle, tétrazolyl-5, tétrazolyl-5 alkyle, trifluorométhylsulfonamido, alkylsulfinyne, mono ou polyhydroxyalkyle, sulfo, -alk-O-CO-alk, -alk-COOX, -alk-O-alk, -alk'-COOX, -O-alk-COOX, -CH=CH-COOX, -CO-COOX, -alk-SO₃H, sous forme de sel, -CH=CH-alk', -C(=NOH)-COOX, -S-alk-COOX, -O-CH₂-alk'-COOX, -CX=N-O-alk-COOX, -alk-N(OH)-CO-alk ou diméthyl-2,2 dioxo-4,6 dioxanne-1,3-yle-5,
- 15 -R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
- R₆ représente un radical phényle,
- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,
- 20 -R₈ représente un radical alkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,
- ou bien R₇ et R₈ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,
- 25
- R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,
- 30

-R₁₀ représente un radical alkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkyle, phénylalkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio,

5 ou bien R₉ et R₁₀ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle mono ou polycyclique saturé ou insaturé contenant 4 à 9 atomes de carbone et un ou plusieurs hétéroatomes (O, N, S) et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle,

- X représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phénylalkyle,

- alk représente un radical alkyle ou alkylène,

10 - alk' représente un radical hydroxyalkyle, hydroxyalkylène, alkoxyalkyle ou alkoxyalkylène, étant entendu que les radicaux alkyle, alkylène et alcoxy et les portions alkyle, alkylène et alcoxy contiennent 1 à 4 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, les radicaux et portions acyle contiennent 2 à 4 atomes de carbone et les radicaux et portions cycloalkyle contiennent 3 à 6
15 atomes de carbone, ainsi que leurs sels et leurs racémiques et énantiomères lorsqu'ils comportent au moins un centre asymétrique, à la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'alcoolisme chronique ou des états dus à l'abus d'alcool.

2 - Application d'un composé selon de formule (I) selon la
20 revendication 1 pour lequel R représente un radical méthylène, un atome de soufre ou un radical SO, R₁ représente un radical phényle éventuellement substitué, R₂ représente un radical phényle ou alcoxycarbonyle, R₄ et R₅ représentent un atome d'hydrogène et R₃ représente un radical phénylamino dont le noyau phényle est substitué par un radical carboxy, -alk-COOH, -S-
25 alk-COOH, hydroxyalkyle, alk'-COOH ou alk-SO₃⁻, à la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'alcoolisme chronique ou des états dus à l'abus d'alcool

3 - Application de l'un des composés choisis parmi :

30 - {[{(hydroxy-1 éthyl-(RS))-3 phényl)-3 uréido]-2 acétyl}-1 phényl-5 proline de tert-butyle-(2RS,5SR),

- acide {{{(tert-butoxycarbonyl-2 phényl-5 pyrrolidiny1-1 (2S,5R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionique,
- acide {{{(tert-butoxycarbonyl-2 phényl-5 pyrrolidiny1-1)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylthio} acétique-(2RS,5SR),
- 5 - acide {[(tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 thiazolidiny1-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido)-3 phénylacétique-(2R,4R),
- acide {{{(tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidiny1-3-(2R,4R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionique,
- {{{(tert-butoxycarbonyl-4 phényl-2 thiazolidiny1-3-(2R,4R)))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl}-1 éthanesulfonate de potassium-(RS),
- 10 - {{{(tert-butoxycarbonyl-2 phényl-5 pyrrolidiny1-1-(2S,5R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl}-1 éthanesulfonate de potassium-(RS),
- {{{(tert-butoxycarbonyl-2 phényl-5 pyrrolidiny1-1)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl-1 méthanesulfonate de potassium-(2S,5R).
- 15 - acide {[(tert-butoxycarbonyl-2 phényl-5 pyrrolidiny1-1)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 benzoïque-(2S,5R),
- acide {{{(tert-butoxycarbonyl-2 (fluoro-2 phényl)-5 pyrrolidiny1-1]-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 benzoïque-(2RS,5SR),
- acide {[(diphényl-2,5 pyrrolidiny1-1)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 benzoïque-
- 20 (cis),
- acide {{{(hydroxy-2 phényl)-2 phényl-5 pyrrolidiny1-1]-2 oxo-2 uréido}-3 phénylacétique-(2RS,5SR),
- acide {[(tert-butoxycarbonyl-4 phényl-2 thiazolidiny1-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(2R,4R),
- 25 - acide {[(tert-butoxycarbonyl-4 phényl-2 thiazolidiny1-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 benzoïque-(2R,4R),

- acide {{{(tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-2 oxyde-1 thiazolidinyl-3-(1RS,2R,4R))-2 oxo-2 éthyl}-3 uréido}-3 phényl}-2 propionique,
- acide {[(tert-butoxycarbonyl-4 (difluoro-2,3 phényl)-2 thiazolidinyl-3)-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phénylacétique-(2R,4R),
- 5 - {{{(hydroxyimino-1 éthyl)-3 phényl-(E)]-3 uréido}-2 acétyl}-1 phényl-5 prolinat de tert-butyle-(2RS,5SR)

à la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'alcoolisme chronique ou des états dus à l'abus d'alcool.

- 4 - Application de l'acide {{{(tert-butoxycarbonyl-4 (fluoro-2 phényl)-2 thiazolidinyl-3-(2R,4R))-2 oxo-2 éthyl]-3 uréido}-3 phényl}-2 propionique à la
- 10 préparation d'un médicament destiné au traitement de l'alcoolisme chronique ou des états dus à l'abus d'alcool.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	WO-A-94 15915 (RHONE POULENC RORER SA ;CAPET MARC (FR); DUBROEUCQ MARIE CHRISTINE) 21 Juillet 1994 * le document en entier * * surtout page 25, ligne 13 à 20 * ---	1-3
D,Y	WO-A-93 01167 (RHONE POULENC RORER SA) 21 Janvier 1993 * le document en entier * * surtout page 26 * ---	1-4
Y	WO-A-93 17011 (MERCK SHARP & DOHME) 2 Septembre 1993 * le document en entier * * surtout page 11, ligne 11 à 18 * -----	1-4
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
16 Février 1996		Mair, J
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1