

①9



LATVIJAS REPUBLIKAS
PATENTU VALDE

Latvijas patents uz izgudrojumu
1995.g. 30.marta Latvijas Republikas likums

①2

Īsziņas

①1 **LV 12207 B**

⑤1 Int.Cl. ⁶ C07C281/12
C07D233/52
C07C337/08
C07D239/18
C07D317/70
A61K31/19
A61K31/415
A61K31/505
A61K31/36

②1 Pieteikuma numurs: P-98-209

②2 Pieteikuma datums: 07.10.1998

④1 Pieteikuma publikācijas datums: 20.01.1999

④5 Patenta publikācijas datums: 20.03.1999

③0 Prioritāte:
96/03437 20.03.1996 FR

⑧6 PCT pieteikums:
PCT/FR97/00487, 20.03.1997

⑧7 PCT publikācija:
WO 97/34865, 25.09.1997

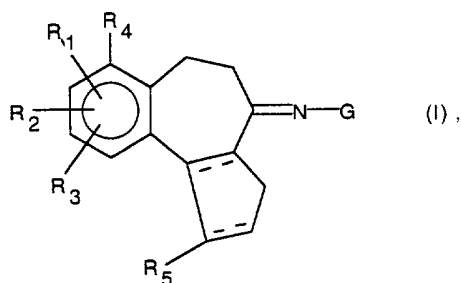
⑦3 Īpašnieks(i):
HOECHST MARION ROUSSEL; 1, Terrasse
Bellini, 92800 Puteaux, FR;
GENENTECH, INC.; 460 Point San Bruno
Boulevard, South San Francisco CA
94080-4990, US

⑦2 Izgudrotājs(i):
Serge BERNARD (FR),
Denis CARNIATO (FR),
Jean-Francois GOURVEST (FR),
Jean-Georges TEUTSCH (FR),
Jochen KNOLLE (DE),
Hans-Ulrich STILZ (DE),
Volkmar WEHNER (DE),
Sarah C. BODARY (US),
Thomas R. GADEK (US),
Robert S. MCDOWELL (US),
Robert M. PITTI (US)

⑦4 Pilnvarotais vai pārstāvis:
Ābrams FOGELS,
Patentu birojs "ALFA-PATENTS",
Virānes iela 2, Rīga LV-1073, LV

⑤4 Virsraksts: **Tricikliski savienojumi**

⑤7 Kopsavilkums: Aprakstīti savienojumi ar formulu (I),

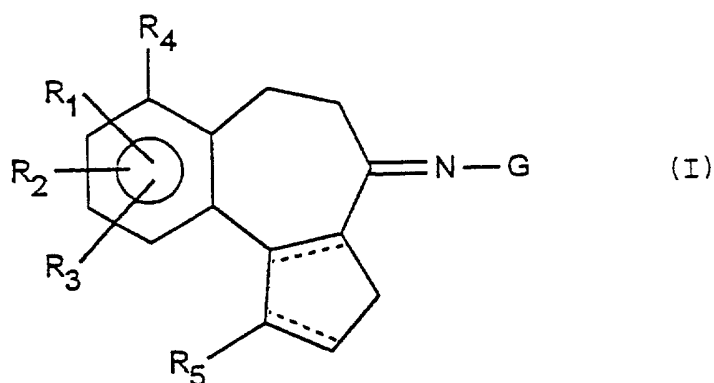


kurā

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ un G nozīmes ir minētas tekstā, bet pārtrauktās līnijas formulā apzīmē neobligātu saiti, kā arī to iegūšanas paņēmieni un pielietojums par medikamentiem.

Izgudrojuma formula

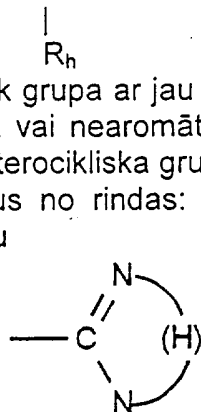
1. Savienojumi ar formulu (I):



kurā:

- R_1 ir viena no grupām: $-C\equiv C-[A]-[B]-COR_6$, $-CH=CH-[A]-[B]-COR_6$, $-(CH_2)_2-[A]-[B]-COR_6$, $-O-[A]-[B]-COR_6$, $-CH_2CO-[A]-[B]-COR_6$, kur
 A ir :
 lineāra vai sazarota, piesātināta vai nepiesātināta C_{1-12} ogļūdeņraža divvērtīgs atlikums, kas satur 1 – 6 heteroatomus no rindas: skābekļa atoms, slāpekļa atoms un sēra atoms;
 lineāra vai sazarota, piesātināta vai nepiesātināta necikliska C_{1-12} ogļūdeņraža divvērtīgs atlikums;
 $-[B]-$ ir fenilēngrupa, grupa $CH(Z)$ vai vienkāršā saite;
 Z ir ūdeņraža atoms vai viena no grupām:
 $(D)_{0-6}-NR_aR_b$, $(D)_{0-6}-NH-SO_2-R_c$, $(D)_{0-6}-NH-CO_2-R_c$, $(D)_{0-6}-NH-CO-R_c$,
 $(D)_{0-6}-NH-SO_2-NH-R_c$, $(D)_{0-6}-NH-CO-NH-R_c$, $(D)_{0-6}-CO_2-R_c$, $(D)_{0-6}-SO_2-R_c$,
 $(D)_{0-6}-CO-R_c$, $(D)_{0-6}-R_c$, kur:

- (D)₀₋₆ ir lineāra vai sazarota, piesātināta vai nepiesātināta necikliska C₀₋₆ogļūdeņraža divvērtīgs atlikums;
- R_a, R_b un R_c ir ūdeņraža atoms; vai grupa $-(CH_2)_{0-3}-Ar$, kur Ar ir aromātisks C₆₋₁₈karbocikls; vai grupa $-(CH_2)_{0-3}-Het$, kur Het ir aromātiska vai nearomātiska, piesātināta vai nepiesātināta C₁₋₉heterocikla atlikums ar 1-5 heteroatomiem ciklā, kur heteroatomi ņemti no rindas: skābekļa atoms, slāpekļa atoms un sēra atoms; vai grupa $-(CH_2)_{0-3}-Alk$, kur Alk ir nearomātiska, piesātināta vai nepiesātināta, lineāra, sazarota vai cikliska C₁₋₁₂alkilgrupa, pie kam grupas Ar, Het un Alk ir neobligāti aizvietotas; vai arī
- R_a un R_b kopā ar slāpekļa atomu, kuram tās pievienotas, veido aromātisku vai nearomātisku, piesātinātu vai nepiesātinātu neobligāti aizvietotu slāpekļa heterociklu, kas neobligāti satur vēl vienu vai vairākus heteroatomus no rindas: skābekļa atoms, slāpekļa atoms, sēra atoms;
- R₆ ir hidroksilgrupa vai grupa $-O-Alk$, $-O-Ar$, NH_2 , $NH-Alk$, $N(Alk)_2$, L vai D aminoskābes atlikums, kur Alk un Ar, kas ir neobligāti aizvietoti, ir ar jau minētām nozīmēm;
- R₂ un R₃, kas var būt vienādi vai atšķirīgi, ir vai nu ūdeņraža atoms, hidroksilgrupa, grupa $O-Alk$ vai grupa $-(CH_2)_{0-3}-Ar$, kur Alk un Ar nozīmes ir jau minētās, vai arī
- R₂ un R₃ kopā veido ciklu $-O-(CR_dR_e)_n-O-$, kur n ir 1- 5, R_d un R_e, neatkarīgi viens no otra, ir ūdeņraža atoms, C₁₋₆alkilgrupa vai fenilgrupa;
- R₄ ir ūdeņraža atoms, halogēna atoms, hidroksilgrupa, aminogrupa, nitrogrupa, ciāngrupa, trifluometilgrupa, acilgrupa vai aciloksigrupa, kas satur C₁₋₁₂alkilgrupu, alkenilgrupu, alkinilgrupu, alkiltiogrupu, alkoksigrupu, alkilaminogrupu, dialkilaminogrupu, dialkilamino-alkilgrupu, dialkilaminoalkioksigrupu, kur alkilgrupa ir C₁₋₆alkilgrupa;
- R₅ ir ūdeņraža atoms, hidroksilgrupa, halogēna atoms, grupa $O-Alk$ vai grupa $-(CH_2)_{0-3}-Ar$, kur Alk un Ar nozīmes ir jau minētās;
- G ir:
- vai nu grupa ar formulu G1 $-N-(Het')$



kur R_h ir ūdeņraža atoms vai Alk grupa ar jau minēto nozīmi, un (Het') ir neobligāti aizvietota aromātiska vai nearomātiska, mono- vai bicikliska, piesātināta vai nepiesātināta heterocikliska grupa, kas satur 1 – 9 oglekļa atomus un 2 – 5 heteroatomus no rindas: skābekļa atoms, slāpekļa atoms un sēra atoms, ar formulu

kurā (H) veido N=C-NH- tipa struktūru;

vai arī grupa G2, proti, grupa NR_aR_b , kur R_a un R_b nozīmes ir jau minētās;

vai arī grupa G3, proti, grupa Het ar jau minēto nozīmi;

vai arī grupa G4, proti, grupa $-\text{NR}_h-\text{C}(=\text{X})-\text{NHR}_c$, kur X ir sēra atoms, skābekļa atoms vai NH, bet R_h un R_c nozīmes ir jau minētās;

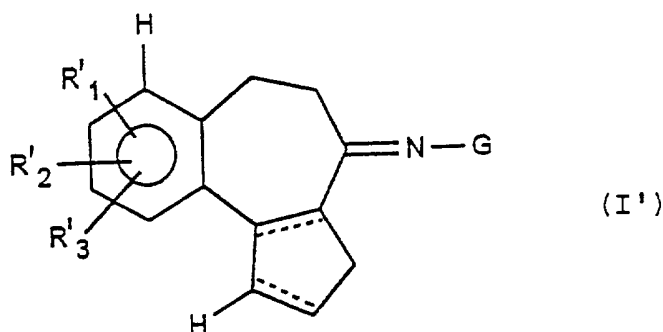
vai arī grupa G5, proti, $-\text{NR}_h-\text{SO}_2\text{R}_c$, kur R_h un R_c nozīmes ir jau minētās;

pārtrauktās līnijas apzīmē neobligāto otro saiti;

aizvietotāji R_1 , R_2 un R_3 atrodas tricikla stāvokļos 8, 9 vai 10;

kā arī šo savienojumu sālis ar skābēm vai bāzēm, kā arī to esteri.

2. Savienojumi ar formulu (I) pēc 1. punkta, kas atbilst formulai (I'):



kurā:

R'_1 ir viena no grupām: $-\text{C}\equiv\text{C}-[\text{A}']-[\text{B}']-\text{COR}'_6$, $-\text{CH}=\text{CH}-[\text{A}']-[\text{B}']-\text{COR}'_6$, $-(\text{CH}_2)_2-[\text{A}']-[\text{B}']-\text{COR}'_6$, $-\text{O}-[\text{A}']-[\text{B}']-\text{COR}'_6$, $-\text{CH}_2\text{CO}-[\text{A}']-[\text{B}']-\text{COR}'_6$, kur A' ir:

C_{1-6} alkil-, alkenil- vai alkinilgrupas divvērtīgs atlikums, kas satur 1 – 6 oglekļa atomus;

$-\text{[B]'}$ ir grupa $\text{CH}(\text{Z})$ vai vienkāršā saite;

Z' ir ūdeņraža atoms vai viena no grupām:

$(\text{D})_{0-6}-\text{NR}_a\text{R}_b$, $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}_c$, $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{R}_c$, $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}_c$, $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{R}_c$, $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}_c$, $(\text{D})_{0-6}-\text{CO}_2-\text{R}_c$, $(\text{D})_{0-6}-\text{SO}_2-\text{R}_c$, $(\text{D})_{0-6}-\text{CO}-\text{R}_c$, $(\text{D})_{0-6}-\text{R}_c$, kur:

$(\text{D})_{0-6}$, R_a , R_b un R_c nozīmes atbilst 1. punktā minētajām;

R'_6 ir hidroksilgrupa, aminogrupa vai C_{1-8} alkoksigrupa, kas neobligāti aizvietota ar vienu vai vairākiem aizvietotājiem no rindas:

hidroksilgrupa, aminogrupa, fenilalkilaminogrupa,
dialkilaminogrupa;

R'_2 un R'_3 ir ūdeņraža atoms vai metoksigrupa;

G nozīmes atbilst 1. punktā minētajām;

pārtrauktās līnijas apzīmē neobligāto otro saiti;

kā arī šo savienojumu sālis ar skābēm vai bāzēm, kā arī to esteri.

3. Savienojumi ar formulu (I) pēc 1. vai 2. punkta, kuros R_6 ir grupa no rindas: $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O-CH_2CH_2OH$, $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$, $-O-(CH_2)_2-NH_2$, $-O-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-O-CH_2$ -fenilgrupa, kā arī šo savienojumu sālis ar skābēm vai bāzēm, kā arī to esteri.

4. Savienojumi ar formulu (I) pēc jebkura no iepriekšējiem punktiem, kuros R_1 ir grupa $-O-(CH_2)_{0-6}-CH(Z')-COOH$ vai $-(CH_2)_{0-7}-CH(Z')-COOH$, kā arī šo savienojumu sālis ar skābēm vai bāzēm, kā arī to esteri.

5. Savienojumi ar formulu (I) pēc jebkura no iepriekšējiem punktiem, kuros (Z') ir ūdeņraža atoms, kā arī šo savienojumu sālis ar skābēm vai bāzēm, kā arī to esteri.

6. Savienojumi ar formulu (I) pēc jebkura no 1. līdz 4. punktam, kuros (Z') ir $-(CH_2)_{0-6}-NH-CO_2-R_c$ vai $-(CH_2)_{0-6}-NH-R_b$, kur R_b un R_c nozīmes ir 1. punktā minētās, kā arī šo savienojumu sālis ar skābēm vai bāzēm, kā arī to esteri.

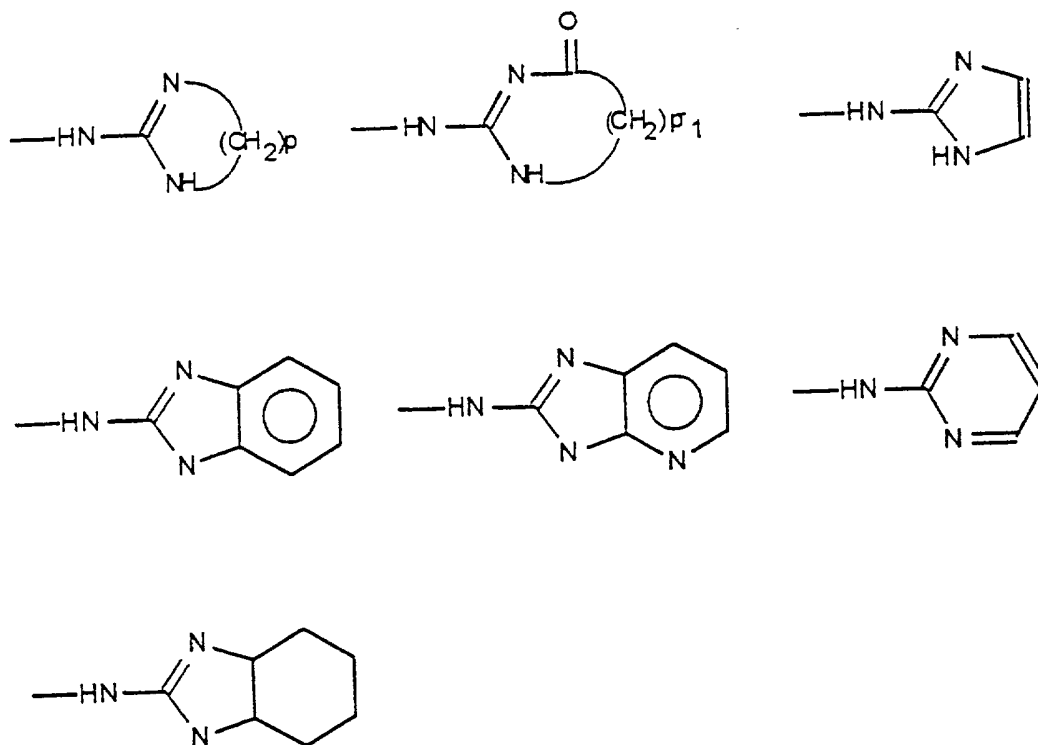
7. Savienojumi ar formulu (I) pēc 6. punkta, kuros R_b un R_c ir grupa $-(CH_2)_{0-3}-Ar$ vai $-(CH_2)_{0-3}-Alk$, kur Ar un Alk nozīmes ir 1. punktā minētās, kā arī šo savienojumu sālis ar skābēm vai bāzēm, kā arī to esteri.

8. Savienojumi ar formulu (I) pēc jebkura no iepriekšējiem punktiem, kuros G ir grupa G_4 ar formulu $-NH-C(=NH)-NHR_c$, kur R_c ir a 1. punktā minēto nozīmi, kā arī šo savienojumu sālis ar skābēm vai bāzēm, kā arī to esteri.

9. Savienojumi ar formulu (I) pēc 8. punkta, kuros R_c ir ūdeņraža atoms, kā arī šo savienojumu sālis ar skābēm vai bāzēm, kā arī to esteri.

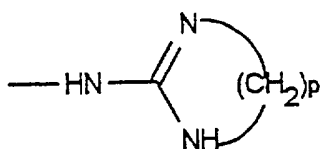
10. Savienojumi ar formulu (I) pēc jebkura no 1. līdz 7. punktam, kuros G ir grupa $-NH-(Het')$, kur (Het') nozīme ir 1. punktā minētā, kā arī šo savienojumu sālis ar skābēm vai bāzēm, kā arī to esteri.

11. Savienojumi ar formulu (I) pēc 10. punkta, kuros G ir neobligāti aizvietota heterocikliska grupa no rindas:



kur p ir 2, 3 vai 4, kā arī šo savienojumu sālis ar skābēm vai bāzēm, kā arī to esteri.

12. Savienojumi ar formulu (I) pēc 10. vai 11. punkta, kuros G ir grupa:



kur p ir 2, 3 vai 4, kā arī šo savienojumu sālis ar skābēm vai bāzēm, kā arī to esteri.

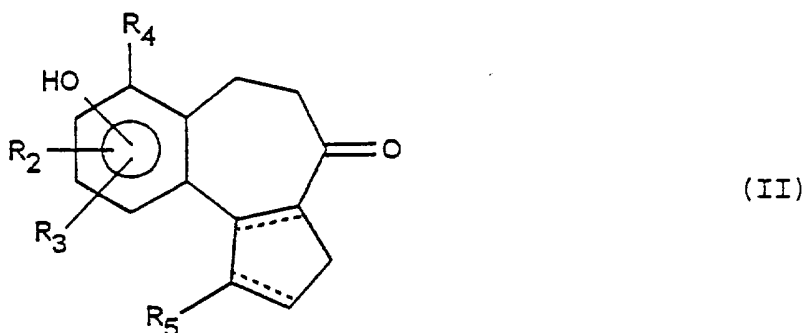
13. Savienojumi ar formulu (I) pēc 1. punkta no rindas:

- 4-({4-[(aminoiminometil)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}oksi)butānskābe,
- 5-({4-[(aminoiminometil)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}oksi)pentānskābe,
- 5-({4-[(aminoiminometil)hidrazono]-8,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}oksi)pentānskābe,

- 6-({4-[(aminoiminometil)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}oksi)heksānskābe,
- 7-({4-[(aminoiminometil)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}oksi)heptānskābe,
- 5-({9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazono]-8-benz(e)azulenil}oksi)pentānskābe,
- 5-({4-[(aminoiminometil)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}oksi)pentānskābes etilestera hidrogēnhlorīds,
- 4-({4-[(aminoiminometil)hidrazono]-8,9-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-10-benz(e)azulenil}oksi)butānskābe,
- 5-({4-[(aminoiminometil)hidrazono]-8,9-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-10-benz(e)azulenil}oksi)pentānskābe,
- 5-({4-[(aminokarbonil)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}oksi)pentānskābe,
- 5-({4-[(aminotiokarbonil)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}oksi)pentānskābe,
- 4-({4-[(aminoiminometil)hidrazono]-8,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-9-benz(e)azulenil}oksi)butānskābe,
- 6-({9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazono]-8-benz(e)azulenil}oksi)heksānskābe,
- 5-({4-[(aminoiminometil)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}oksi)-3,3-dimetil-4-okso-pentānskābe,
- 5-({9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazono]-8-benz(e)azulenil}oksi)-3,3-dimetil-4-okso-pentānskābe,
- 5-({4-[(aminoiminometil)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}oksi)pentānskābes hidrogēnhlorīds,
- 4-({9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazono]-8-benz(e)azulenil}oksi)butānskābe,
- 5-({8-[(aminoiminometil)hidrazono]-6,7,8,9,10,11-heksahidroazuleno(5,6-d)-1,3-benzodioksol-4-il}oksi)pentānskābe,
- 5-({8-[(aminoiminometil)hidrazono]-2,2-difenil-6,7,8,9,10,11-heksahidroazuleno(4,5-e)-1,3-benzodioksol-4-il}oksi)pentānskābe,
- 4-({9,10-dimetoksi-4-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-hidrazono]-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}oksi)butānskābe,
- 2-({9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazono]-8-benz(e)azulenil}oksi)etānskābe,
- 3-({9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazono]-8-benz(e)azulenil}oksi)propānskābe,

4-({4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazono]-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}oksi)butānskābe,
 4-({4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazono]-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}oksi)butānskābe,
 O-{4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserīns,
 O-{4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)-azulenil}-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserīns,
 O-{4-[(1,2,3,4-tetrahidro-6-pirimidinil)-hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserīns,
 O-{4-[(1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidinil)-hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserīna 2,3-dihidroksipropilesteris,
 O-{4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}-N-[(8-hinolinil)sulfonil]-DL-homoserīns,
 O-{4-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}-N-({3-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]propoksi}karbonil)-DL-homoserīna hidrogēnhlorīds,
 5-({4-[(4,5-dihidro-4-okso-1H-imidazol-2-il)-hidrazono]-9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-8-benz(e)azulenil}oksi)pentānskābe,
 O-{9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(4,5,6,7-tetrahidro-1H-1,3-diazepin-2-il)hidrazono]-8-benz(e)azulenil}-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserīns,
 O-{9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-1H-benzimidazol-2-il)hidrazono]-8-benz(e)azulenil}-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserīns,
 O-{9,10-dimetoksi-1,2,3,4,5,6-heksahidro-4-[(3a,4,5,6,7,7a-heksahidro-1H-benzimidazol-2-il)hidrazono]-8-benz(e)azulenil}-N-[(fenilmetoksi)karbonil]-DL-homoserīns.

14. Paņēmiens savienojumu ar formulu (I) pēc 1. punkta iegūšanai, kas paredz savienojumu ar formulu (II)



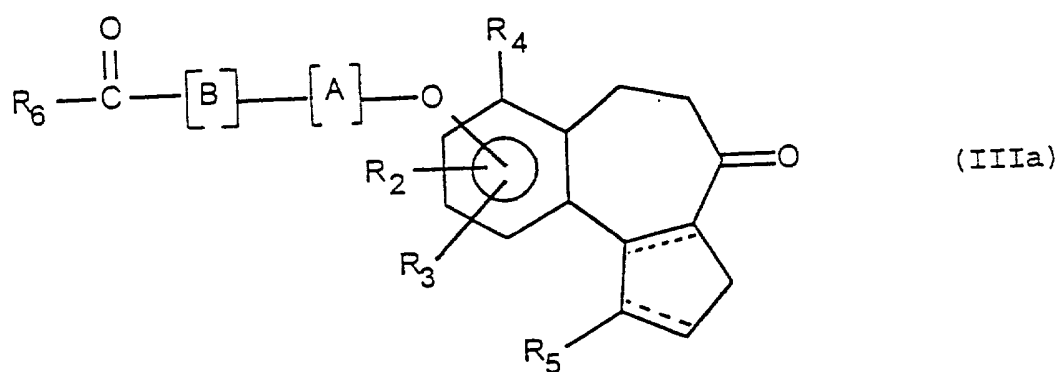
kurā R_2 , R_3 , R_4 un R_5 nozīmes ir 1. punktā minētās, izņemot hidroksilgrupu, vai nu apstrādāt ar savienojumu (F1)



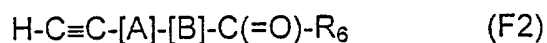
bāzes klātienē, vai ar savienojumu (F₁)



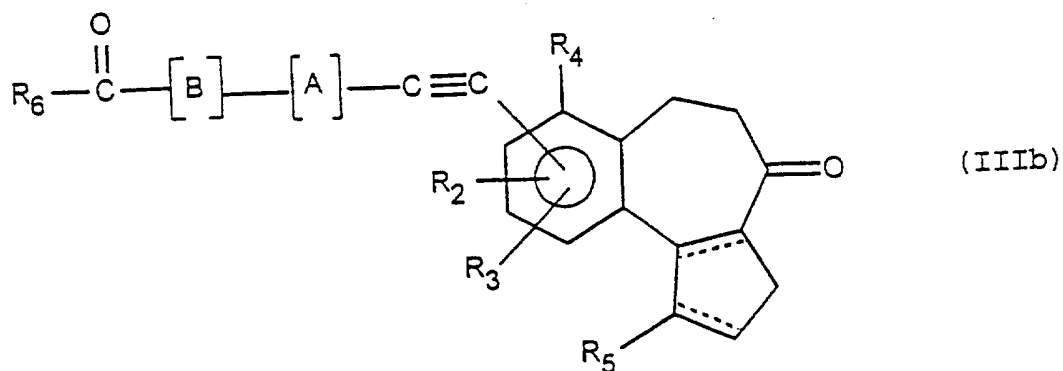
fosfīna un azodikarbonskābes etilestera klātienē,
kur Hal ir halogēna atoms, [A], [B] un R₆ nozīmes ir jau minētās, tai skaitā [B]
var būt grupa >CH-NH-P, kur P ir aminogrupas aizsarggrupa,
tā iegūstot savienojumu ar formulu (IIIa):



vai arī tam pievienot aktivējošu grupu un pēc tam apstrādāt ar savienojumu (F₂)



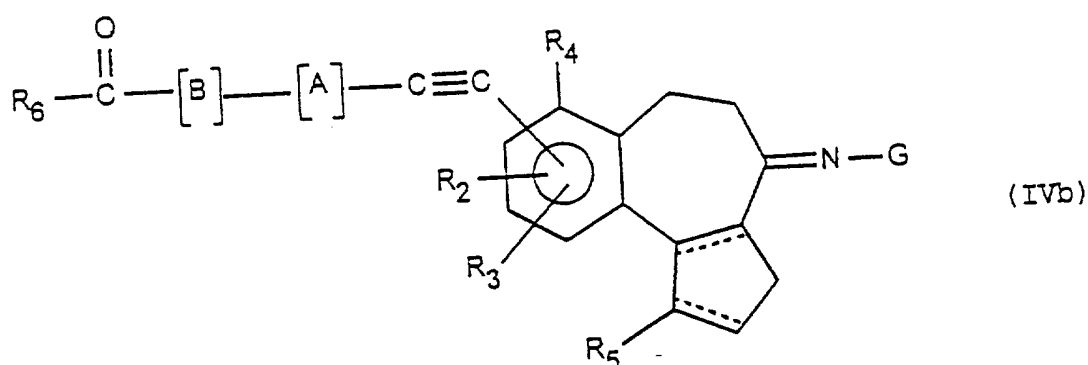
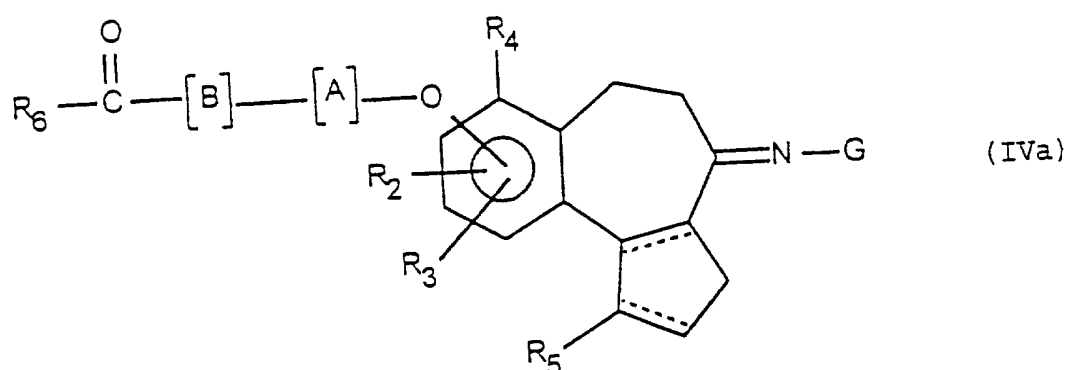
katalizatora klātienē, tā iegūstot savienojumu ar formulu (IIIb)



tālāk pakļaujot savienojumus (IIIa) vai (IIIb) reakcijai ar savienojumu (F3)



kur G ir ar 1. punktā minētajām nozīmēm, tādā veidā iegūstot savienojumus ar formulām (IVa) un, attiecīgi, (IVb), kuri atbilst noteiktiem savienojumiem ar formulu (I):

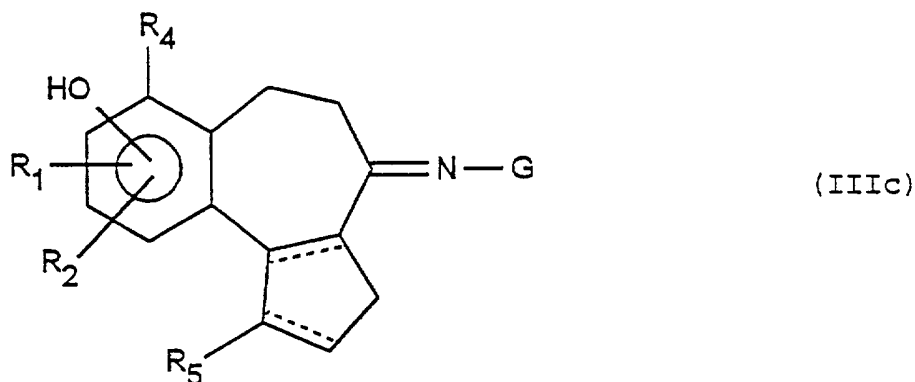


minētos savienojumus pēc vajadzības pakļauj piemērotā secībā vienai vai vairākām reakcijām no rindas:

- bāzes vai skābes iedarbībai, lai, hidrolizējot esteru, iegūtu atbilstošo skābi,
- ūdens pievienošanai trīskāršajai saitei ar atbilstoša aģenta palīdzību,
- alkilēšanai ar atbilstošu aģentu,
- aizsarggrupas atšķelšanai no grupas NH-P, kas atrodas beta-stāvoklī pret grupu CO-R₆, kad [B] ir grupa CH-NHP,
- grupas NH₂, kas atrodas beta-stāvoklī pret grupu CO-R₆, pārvēršanu par grupām NH-SO₂R_c, NH-COO₂-R_c, NHCOR_c, NH-SO₂-NH-R_c vai NH-CO-NHR_c, tādā veidā iegūstot savienojumus ar formulu (I),

kurus pēc vajadzības apstrādā ar skābi vai bāzi, iegūstot atbilstošās sāļi, vai arī apstrādā ar esterificējošu agentu, iegūstot atbilstošus esterus.

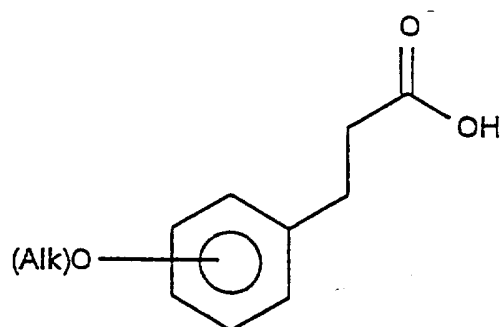
15. Paņēmiens savienojumu ar formulu (I) pēc 1. punkta iegūšanai, kas *atšķiras ar to*, ka vispirms savienojumu ar formulu (II) apstrādā ar savienojumu (F3), lai iegūtu savienojumu ar formulu (IIIc):



iegūtam savienojumam ar formulu (IIIc) nepieciešamības gadījumā aizsargā grupu G un apstrādā ar savienojumu (F1), (F'1) vai (F2), pēc tam nepieciešamības gadījumā atšķēļ aizsarggrupu no G, tā iegūstot savienojumus ar formulu (IVa) un, attiecīgi, (IVb), kurus nepieciešamības gadījumā pakļauj dažādām reakcijām, kā aprakstīts 14. punktā, pie tam savienojumi ar formulām (II), (F1), (F'1), (F2), (F3), (IVa) un (IVb) atbilst 14. punktā aprakstītajiem.

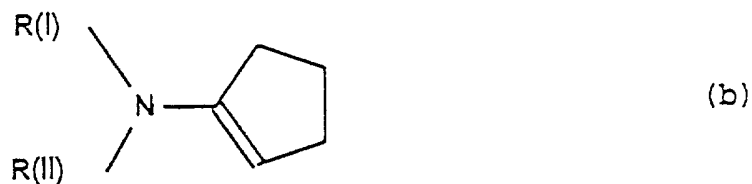
16. Paņēmiens savienojumu ar formulu (II) pēc 14. punkta, kuros R₂, R₃, R₄ un R₅ ir ūdeņraža atoms un hidroksilgrupa ir stāvoklī 8, 9 vai 10, iegūšanai, kas *atšķiras ar to*, ka:

(i) savienojumu ar formulu (a)

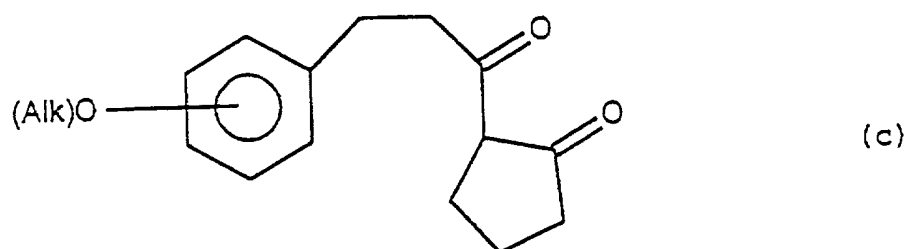


kurā O-(Alk) ir meta vai para stāvoklī pret alkilkarboksigrupu un (Alk) nozīme ir 1. punktā minētā, pakļauj halogenējoša agenta iedarbībai, lai iegūtu atbilstošo skābes hlorīdu,

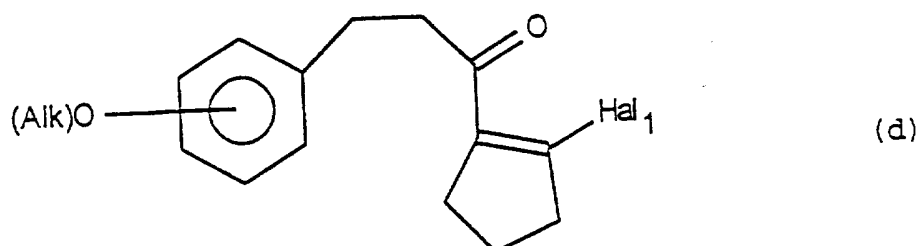
(ii) kuru apstrādā ar savienojumu (b)



kurā $R_{(I)}$ un $R_{(II)}$, kas ir vienādas vai dažādas C_{1-6} alkilgrupas, vai arī $R_{(I)}$ un $R_{(II)}$, abi kopā ar slāpekļa atomu, kuram tie pievienoti, veido 5-6 locekļu heterociklu, piesātinātu vai nepiesātinātu, kas neobligāti satur ciklā vēl vienu heteroatomu, skābekļa vai slāpekļa atomu, tā iegūstot savienojumu ar formulu (c)

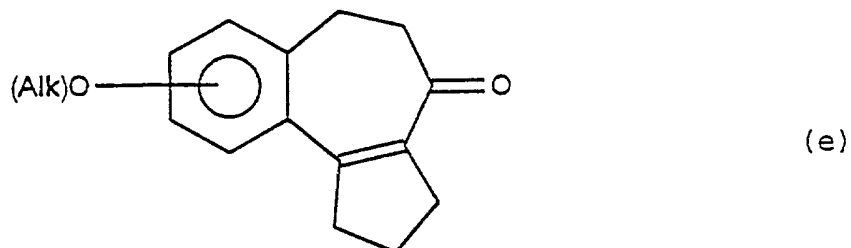


(iii) kuru apstrādā ar halogēnējošu agentu, lai iegūtu savienojumu ar formulu (d):

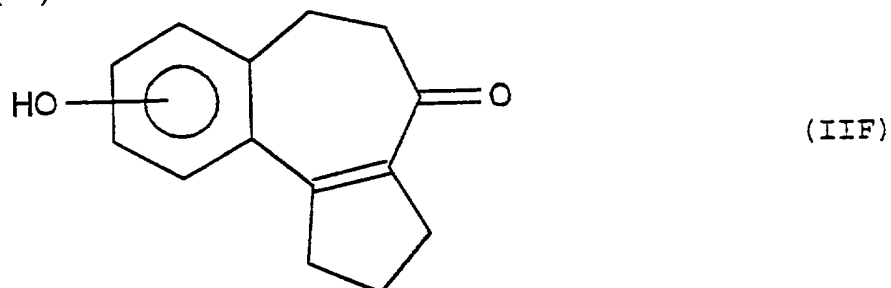


kurā Hal_1 ir halogēna atoms,

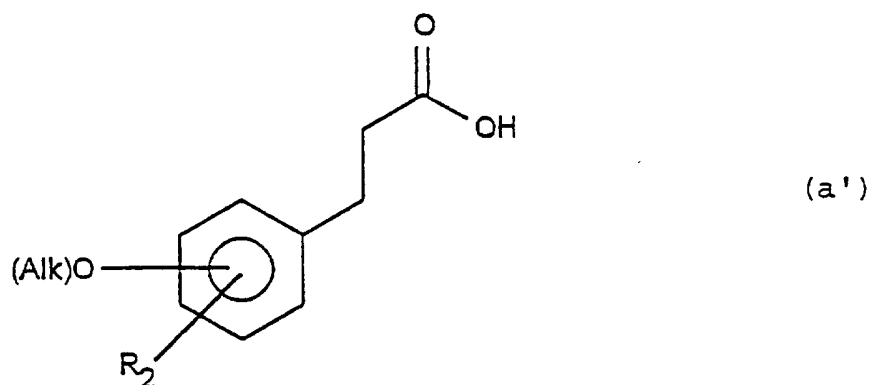
(iv) kuru tālāk apstrādā ar Lūisa skābi, iegūstot savienojumu ar formulu (e):



(v) kuru apstrādā ar dealkilējošu reagentu, lai iegūtu vienaizvietotu savienojumu (II) ar formulu (IIF).

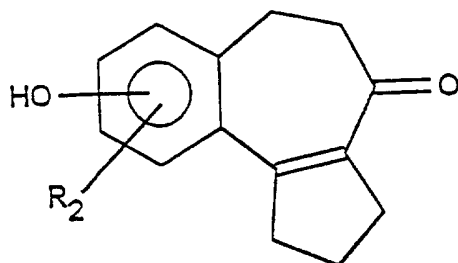


17. Paņēmiens savienojumu ar formulu (II) pēc 14. punkta, kuros R_2 ir vai nu grupa OAlk, vai grupa $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ un R_3 , R_4 un R_5 ir ūdeņraža atoms, OH un R_2 atrodas 8, 9 vai 10 stāvoklī, iegūšanai, kas atšķiras ar to, ka savienojumu ar formulu (a')



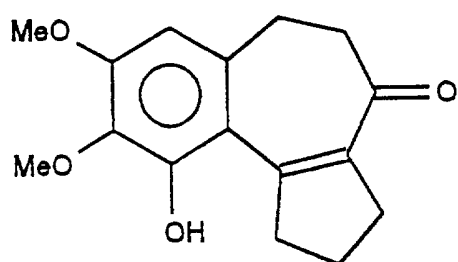
kurā R_2 un O-(Alk) atrodas meta vai para stāvoklī pret alkilkarboksigrupu,

secīgi pakļauj reakcijām (i), (ii), (iii), (iv) un (v), lai iegūtu divreizvietotu savienojumu (II) ar formulu (IIG).



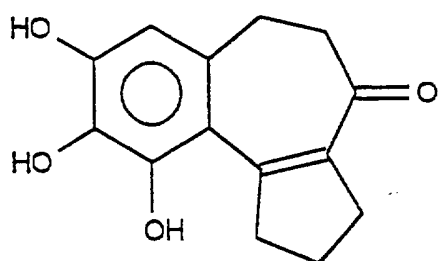
(IIG)

18. Paņēmiens savienojumu ar formulu (II) pēc 14. punkta, kuros R_2 un R_3 ir grupa $O-(Alk)$ vai $O-(CH_2)_{0-3}-(Ar)$, bet R_4 un R_5 ir ūdeņraža atoms, OH atrodas stāvoklī 9, iegūšanai, kas atšķiras ar to, ka savienojumu ar formulu (IIA)



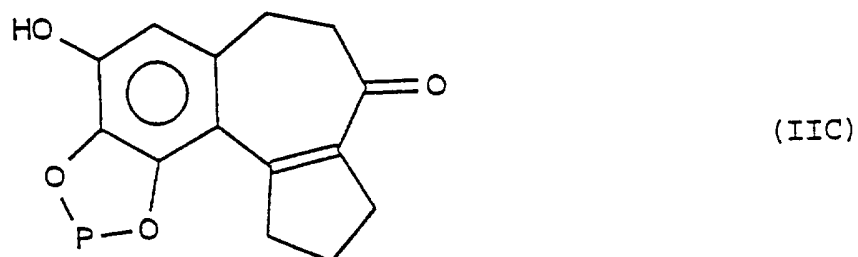
(IIA)

apstrādā ar dealkilējošu reagentu, lai iegūtu savienojumu ar formulu (IIB)

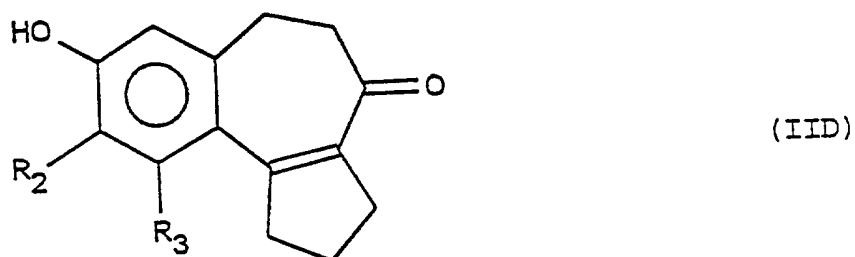


(IIB)

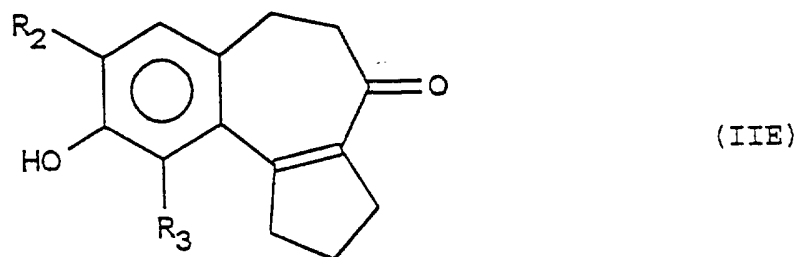
kuru tālāk baziskā vidē apstrādā ar diolus aizsargājošu reaģentu, selektīvi iegūstot savienojumu ar formulu (IIc):



kurā P ir diolus aizsargājošā reaģenta fragments, kuru secīgi apstrādā ar fenolgrupas aizsargājošu reaģentu, diolu aizsarggrupu atšķeļošu aģentu, alkilējošu aģentu, fenola aizsarggrupu atšķeļošu aģentu, lai iegūtu trīsaizvietotu savienojumu (II) ar hidroksilgrupu stāvoklī 8 un formulu (IID):



vai arī pakļauj secīgai fenolgrupu aizsargājoša reaģenta, alkilējoša aģenta un aizsarggrupu atšķeļoša aģenta iedarbībai, lai iegūtu trīsaizvietotu savienojumu (II) ar hidroksilgrupu stāvoklī 9 un formulu (IIE):



19. Savienojumi ar formulu (I) pēc jebkura no 1. līdz 12. punktam, to farmaceitiski pieņemamās sāļi un esteri pielietojumam par medikamentiem.

20. Savienojumi ar formulu (I) pēc 13. punkta pielietojumam par medikamentiem.

21. Farmaceitiskās kompozīcijas, kas kā darbīgo vielu ietver vismaz vienu medikamentu pēc 19. vai 20. punkta.

22. Savienojumi ar formulām (IIIa), (IIIb), (IIIc) un (II) pēc jebkura no 14. līdz 18. punktiem, pielietojumam par jauniem starpproduktiem, izņemot savienojumus ar formulu (IIc) un savienojumus:

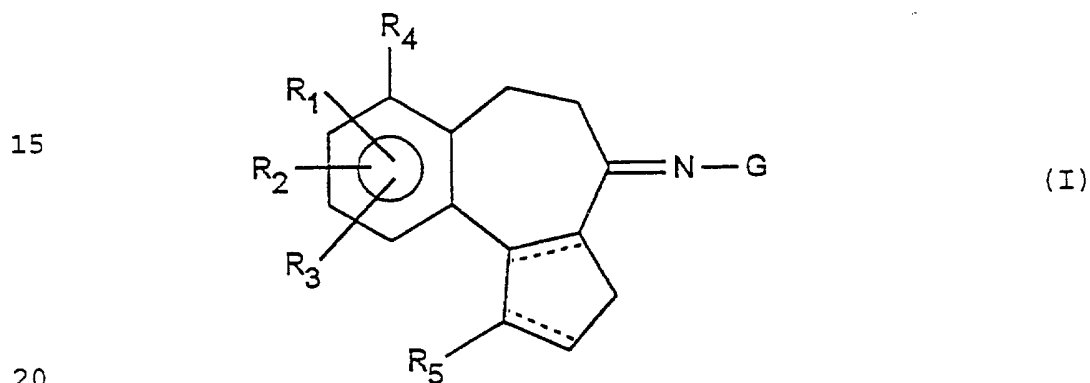
2,3,5,6-tetrahidro-9,10-dimetoksi-8-hidroksibenz[e]azulen-4(1H)-onu un
2,3,5,6-tetrahidro-9,10-dimetoksi-10-hidroksibenz[e]azulen-4(1H)-onu.

COMPOSES TRICYCLIQUES AYANT UNE ACTIVITE VIS-A-VIS DES INTEGRINES NOTAMMENT VIS-A-VIS DE L'INTEGRINE $\alpha_v\beta_3$, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES INTERMEDIAIRES DE CE PROCEDE, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT.

5

La présente invention concerne de nouveaux composés tricycliques, leur procédé de préparation et les intermédiaires de ce procédé, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

10 La présente invention a pour objet les composés de formule générale (I) :



- dans laquelle R_1 représente un groupement $-C\equiv C-[A]-[B]-COR_6$, $-CH=CH-[A]-[B]-COR_6$, $-(CH_2)_2-[A]-[B]-COR_6$, $-O-[A]-[B]-COR_6$, $-CH_2CO-[A]-[B]-COR_6$, $-[A]-$ représentant
- 25 - soit un radical hydrocarboné bivalent dérivé d'une structure linéaire ou ramifiée, saturé ou insaturé, comportant de 1 à 12 atomes de carbone et de 1 à 6 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,
- 30 - soit un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure acyclique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant de 1 à 12 atomes de carbone,
- [B] représentant un radical phényle, un radical $CH(Z)$, ou une simple liaison,
- 35 Z représente un atome d'hydrogène, un groupement $(D)_{0-6}-NRaRb$, $(D)_{0-6}-NH-SO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-CO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-CO-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-SO_2-NH-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-CO-NH-Rc$, $(D)_{0-6}-CO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-SO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-CO-Rc$ ou $(D)_{0-6}-Rc$ dans

lesquels $(D)_{0-6}$ est un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure acyclique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant de 0 à 6 atomes de carbone,

Ra, Rb et Rc représentent un atome d'hydrogène, un radical

5 $(CH_2)_{0-3}$ -Ar dans lequel Ar représente un groupement aryle carbocyclique renfermant de 6 à 18 atomes de carbone, un radical $(CH_2)_{0-3}$ -Het dans lequel Het représente un radical dérivé d'un hétérocycle aromatique ou non aromatique, saturé ou non saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 1

10 à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, un radical $(CH_2)_{0-3}$ -Alk dans lequel Alk représente un radical dérivé d'un hydrocarbure, non aromatique, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, et comportant de 1 à 12 atomes de carbone, les radicaux Het, Ar et Alk

15 pouvant être non substitués ou substitués,

ou encore, Ra et Rb représentent ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle azoté, aromatique ou non aromatique, saturé ou insaturé, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes

20 d'oxygène, d'azote ou de soufre, ce radical pouvant être substitué ou non substitué,

- R_6 représente un radical hydroxyle, un radical O-Alk, O-Ar, NH_2 , NH-Alk, $N(Alk)_2$ ou le reste d'un amino acide L ou D, Alk et Ar étant tels que définis précédemment et pouvant être

25 substitués ou non substitués,

- R_2 et R_3 identiques ou différents représentent ou bien un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical O-Alk ou un radical O- $(CH_2)_{0-3}$ -Ar, Alk et Ar étant tels que définis précédemment, ou bien R_2 et R_3 forment ensemble un cycle du

30 type -O-(CRdRe) $_n$ -O-, n étant un entier de 1 à 5, Rd et Re indépendamment l'un de l'autre représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical phényle,

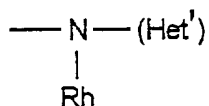
- R_4 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un

35 groupement hydroxyle, amino, nitro, cyano, CF_3 , acyle ou acyloxy renfermant de 1 à 12 atomes de carbone alkyle, alkényle, alkynyle, alkylthio, alkoxy, alkylamino, dialkylamino, dialkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyloxy, dans lesquels le

terme alkyle renferme de 1 à 6 atomes de carbone,

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un atome d'halogène, un radical O-Alk ou un radical O-(CH₂)₀₋₃-Ar, Alk et Ar étant tels que définis précédemment,

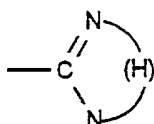
5 - G représente,
soit un radical de formule G1



10

dans lequel Rh est un atome d'hydrogène ou un groupement (Alk) tel que défini précédemment et (Het') est un hétérocycle de formule générale :

15



dans lequel (H) forme, avec le motif N=C-NH-, le reste d'un hétérocycle aromatique ou non aromatique, mono ou bicyclique, saturé ou non saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 2 à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, ce radical pouvant être substitué ou non substitué,

25 - soit un radical NRaRb (radical G2), Ra et Rb étant tels que définis plus haut,

- soit un radical (Het) (radical G3) tel que défini plus haut,

- soit un radical -NRh-C(=X)-NHRc (radical G4), dans lequel X est un atome de soufre, d'oxygène ou NH, Rh et Rc sont tels que définis précédemment,

- soit un radical -NRh-SO₂Rc, (radical G5), dans lequel Rh et Rc sont tels que définis précédemment,

les traits en pointillés représentent une éventuelle seconde liaison, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters,

35 R_1 , R_2 et R_3 peuvent être en position 8, 9 ou 10 du tricycle.

Par composé de formule (I) on désigne tous les isomères

géométriques et les stéréoisomères possibles pris individuellement ou en mélange.

Par groupe -[A]- représentant un radical bivalent dérivé d'une structure linéaire ou ramifiée, saturé ou insaturé, 5 comportant de 1 à 12 atomes de carbone et de 1 à 6 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, on désigne notamment, les radicaux dérivés des alcanes dont certains carbones sont remplacés par des atomes d'oxygène, de soufre ou par des groupement C=O, SO, SO₂, NH, N(Alk), NH-CO, 10 N(Alk)-CO, CO-NH, CO-N(Alk), SO₂-NH, SO₂-N(Alk), (Alk) étant tel que défini plus haut. Il peut alors s'agir des radicaux suivants -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₂-CH₂-, CH₂-CH₂-C(O)-CH₂-CH₂, CH₂-C(O)-C(Me)₂-CH₂.

Lorsque -[A]- représente un radical bivalent dérivé d'un 15 hydrocarbure acyclique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant de 1 à 12 atomes de carbone, on désigne notamment les radicaux alkylènes de formule -(CH₂)_n-, dans laquelle n représente un entier compris entre 1 et 12, tels que -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- ou -CH₂CH₂CH₂CH₂-, ou bien 20 les radicaux alkénylène ou alkynylène tels que -CH=CH-CH₂- ou -C≡C-CH₂-.

Lorsque ces radicaux bivalents sont ramifiés, il peut s'agir de radicaux tels que -CH(CH₃)-, -C(Me)₂, -CH₂-C(Me)₂-, -CH(Et)-, -CH(C≡CH)- ou -C(C≡CH)(Et)-.

25 Lorsque [B] représente un radical bivalent -Ph-, le groupement COR₆ peut être en position ortho, méta ou para. Il se trouve de préférence en position para.

Lorsque (D)₀₋₆ est un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure acyclique, linéaire ou ramifié, saturé ou insa- 30 turé, comportant de 0 à 6 atomes de carbone, (D)₀₋₆ est choisi parmi les valeurs de [A] citées plus haut. On entend par (D)₀ l'absence de ce radical ce qui revient à avoir une simple liaison covalente. (D) sera de préférence une simple liaison ou un groupement (CH₂)_n, n étant un entier choisi 35 parmi 1, 2 ou 3.

Lorsque Ra, Rb et Rc représentent un groupement (CH₂)₀₋₃-Ar, (CH₂)₀₋₃-Het, (CH₂)₀₋₃-Alk, (CH₂)₀₋₃ représente soit une simple liaison dans le cas de (CH₂)₀, soit les

radicaux $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ ou $-(\text{CH}_2)_3-$.

Par le terme (Ar) représentant un groupement aryle carbocyclique renfermant de 6 à 18 atomes de carbone, on entend un radical dérivé d'un hydrocarbure cyclique aromatique tel que le radical phényle, naphthyle, phénanthrényle ou bien un radical dérivé d'un hydrocarbure bicyclique ou tricyclique condensé comportant un cycle benzénique tel que indanyle, indényle, dihydronaphthyle, tétrahydronaphthyle ou fluorényle. La jonction s'effectue au niveau du cycle benzénique.

10 Il s'agit de préférence du phényle.

Par le terme (Het) représentant un radical dérivé d'un hétérocycle aromatique ou non aromatique, saturé ou non saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et

15 de soufre, on désigne notamment :

- les radicaux monocycliques hétérocycliques, par exemple les radicaux thiényle, furyle, pyrannyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, thiazolyle, oxazolyle, furazannyle, pyrrolinyle, imidazolinyle, pyrazolinyle, thiazolinyle, triazolyle, tétrazolyle,
- les cycles condensés hétérocycliques, par exemple le benzofurannyle, le benzothiényne, le benzimidazolyle, le benzothiazolyle, le naphtho[2,3-b]thiényne, le thianthrényle, l'isobenzofurannyle, le chroményle, le xanthényle, le phénoxathiinyle, l'indolizinyle, l'isoindolyle, le 3H-indolyle, l'indolyle, l'indazolyle, le purinyle, le quinolizinyle, l'isoquinolyle, le quinolyle, le phtalazinyle, le naphthyridinyle, le quinoxalinyle, le quinazolinyle, le cinnolinyle, le ptéridinyle, le carbazolyle, le bêta-carbolinyle, l'acridinyle, le phénazinyle, le phénothiazinyle, le phénoxazinyle, l'indolinyle, l'isoindolinyle, l'imidazopyridyle, l'imidazopyrimidinyle ou encore les systèmes polycycliques condensés constitués de monocycliques hétérocycliques tels que définis ci-dessus comme par exemple le furo[2,3-b]pyrrole ou le
- 35 thiéno[2,3-b]furanne,
- ou les hétérocycles saturés tels que pyrrolidine, pipéridine, morpholine.

Ce terme (Het) englobe par ailleurs les valeurs de

(Het') telles que définies précédemment.

Par le terme (Alk) représentant un radical dérivé d'un hydrocarbure, non aromatique, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, on désigne dans le cas des hydrocarbures 5 acycliques les radicaux alkyles tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, n-pentyle, n-hexyle, 2-méthyl pentyle, 2,3-diméthyl butyle, n-heptyle, 2-méthylhexyle, 2,2-diméthylpentyle, 3,3-diméthylpentyle, 3-éthylpentyle, n-octyle, 2,2-diméthylhexyle, 3,3-10 diméthylhexyle, 3-méthyl-3-éthylpentyle, nonyle, 2,4-diméthylheptyle ou n-décyle, les radicaux alkényles tels que vinyle, propényle, isopropényle, allyle, 2-méthylallyle, butényle ou isobutényle, ou les radicaux alkynyles tels que éthynyle, propynyle, propargyle, butynyle ou isobutynyle, 15 et dans le cas des radicaux cycliques, les radicaux cycloalkyles, tels que cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou adamantyle.

Lorsque Ra et Rb représentent ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle azoté, il s'agit 20 notamment des hétérocycles saturés suivants morpholine, pipéridine, pipérazine, pyrrolidine, ou des hétérocycles insaturés tels que pyrimidine, pyridine ou pyrazine.

Lorsque R₂, R₃, R₄ et R₅ représentent un radical O-(Alk) renfermant de 1 à 12 atomes de carbone, il s'agit de préfé- 25 rence des radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy, allenxyloxy ou propargyloxy. Lorsque R₂, R₃, R₄ et R₅ représentent un radical O-(CH₂)₀₋₃-Ar on entend de préférence les radicaux phényléthoxy et phénylpropyloxy.

Lorsque R₂ et R₃ forment ensemble un cycle du type 30 -O-(CRdRe)_n-O-, n étant un entier de 1 à 5, il s'agit notamment des radicaux -O-CH₂-O, O-C(Me₂)-O, O-C(Ph₂)-O.

R₂ et R₃ sont impérativement en position ortho l'un de l'autre.

Lorsque R₆ représente un radical O-Alk ou O-Ar, Alk et 35 Ar étant substitués ou non substitués, il s'agit notamment des radicaux suivants : (C₁-C₈) alkoxy, (C₁-C₁₄)-aryl (C₁-C₈)-alkoxy, (C₆-C₁₄) aryloxy, (C₁-C₈) alkylcarboxyloxy, (C₁-C₈) dialkylaminocarbonylméthoxy, (C₆-C₁₄) aryl (C₁-C₈) dialkyl-

aminocarbonylméthoxy.

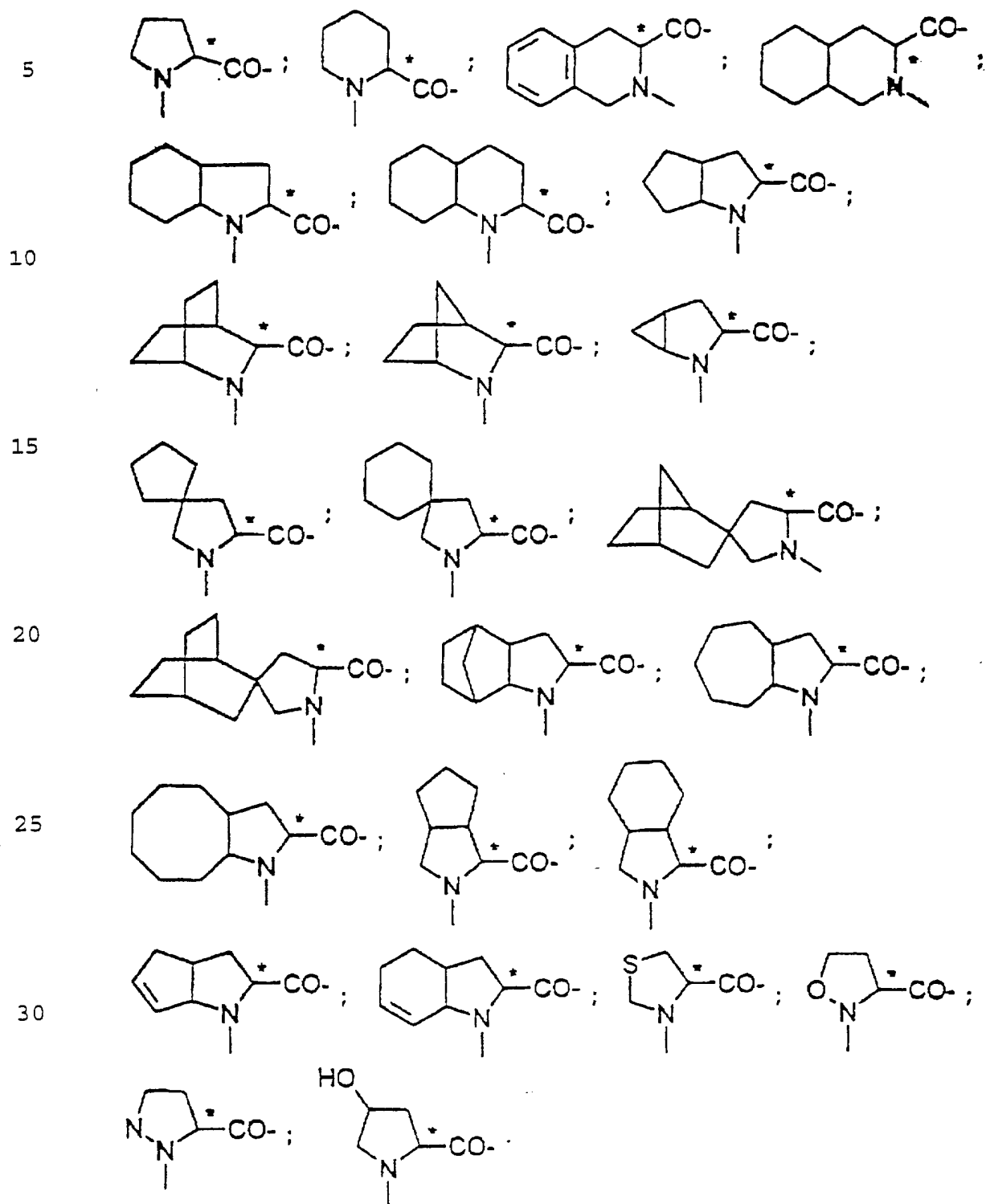
Lorsque R_6 représente un radical $NH\text{-}alk$, $NH(alk)_2$ ou $NH\text{-}Ar$, il s'agit notamment des radicaux $(C_1\text{-}C_8)$ alkylamino, di-
 $(C_1\text{-}C_8)$ alkylamino, $(C_6\text{-}C_{14})$ aryl $(C_2\text{-}C_8)$ alkylamino, $C_6\text{-}C_{14}$
 5 arylamino.

Lorsque R_6 représente le reste d'un amino acide il peut
 s'agir d'amino acide L ou D.

Les amino acides L ou D peuvent être naturels ou non
 naturels. De préférence il s'agit des α -amino acides. Par
 10 exemple, ceux décrits dans Houben-Weyl, Methoden der
 organischen Chemie, Band XV/1 et 2, Georg Thieme Verlag,
 Stuttgart, 1974 :

Aad, Abu, γ Abu, Abz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib,
 β Aib, Ala, β Ala, Δ ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr,
 15 Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys,
 $(Cys)_2$, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa,
 Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu,
 His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp,
 hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu,
 20 Lsg, Lys, β Lys, Δ lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly,
 Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Apro, Pse, Pya, Pyr,
 Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr, Thy, Thx,
 Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, tert-butylglycine (Tbg),
 Neopentylglycine (Npg), Cyclohexylglycine (Chg),
 25 Cyclohexylalanine (Cha), 2-Thienylalanine (Thia), acide 2,2-
 diphenylaminoacétique, acide 2-(p-tolyl) 2-phénylamino acéti-
 que, acide 2-(p-chlorophényl) amino acétique,
 ou encore
 l'acide 2-pyrrolidine acétique, l'acide 1,2,3,4-tétrahydro-
 30 isoquinoline 3-acétique, l'acide décahydroisoquinoline 3-
 acétique, l'acide octahydroisoindol 2-acétique, l'acide déca-
 hydroquinoline 2-acétique, l'acide octahydrocyclopenta [b]
 pyrrol 2-carboxylique, l'acide 2-azabicyclo [2,2,2] octan-3-
 carboxylique, l'acide 2-azabicyclo [2,2,1] heptan-3-carboxy-
 35 lique, l'acide 2-azabicyclo [3,1,0] hexan-3-carboxylique,
 l'acide 2-azaspiro [4,4] nonan-3-carboxylique, l'acide 2-
 azaspiro [4,5] decan-3-carboxylique, l'acide spiro (bicyclo
 [2,2,1] heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carboxylique, l'acide spiro

(bicyclo [2,2,2] octan-2,3-pyrrolidin-5-carboxylique, l'acide
2-azatricyclo [4,3,0,1^{6,9}] decan-3-carboxylique, l'acide
décahydrocyclohepta [b] pyrrol-2-carboxylique, l'acide deca-
hydrocycloocta [c] pyrrol-2-carboxylique, l'acide octahydro-
5 cyclopenta [c] pyrrol-2-carboxylique, l'acide octahydro-
isoindol-1-carboxylique, l'acide 2,3,3a,4,6a-hexahydrocyclo-
penta [b] pyrrol-2-carboxylique, l'acide 2,3,3a,4,5,7a-
hexahydroindol-2-carboxylique, l'acide tétrahydrothiazol-4-
carboxylique, l'acide isoxazolidin-3-carboxylique, l'acide
10 pyrazolidin-3-carboxylique, l'acide hydroxypyrrolidin-2-
carboxylique, qui le cas échéant, peuvent être substitués
(voir les formules suivantes) :



Les restes hétérocycles tels que décrits plus haut sont connus par exemple dans les brevets ou demandes de brevets suivants :

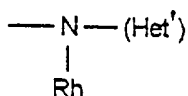
US-A-4.344.949 ; US-A-4.374.847 ; US-A-4.350.704 ; EP-A-
 5 29.488 ; EP-A-31.741 ; EP-A-46.953 ; EP-A-49.605 ; EP-A-
 49.658 ; EP-A-50.800 ; EP-A-51.020 ; EP-A-52.870 ; EP-A-
 79.022 ; EP-A-84.164 ; EP-A-89.637 ; EP-A-90.341 ; EP-A-
 90.362 ; EP-A-105.102 ; EP-A-109.020 ; EP-A-111.873 ; EP-A-
 271.865 et EP-A-344.682.

10 De plus les amino acides peuvent être sous forme d'ester ou d'amide, comme par exemple, ester méthylique, ester éthylique, ester isopropylique, ester isobutylique, ester tert-butylique, ester benzylique, ethylamide, semicarbazide ou ω -amino (C_2-C_8)-alkylamide.

15 Enfin, les groupes fonctionnels de ces amino acides peuvent être protégés. Les groupements protecteurs appropriés tels que les groupements protecteurs des uréthannes, les groupements protecteurs des carboxyle ou les groupements protecteurs des chaînes latérales sont décrites par Hubbuch,
 20 Kontakte (Merck) 1979, n° 3, p. 14-23 et par Büllesbach, Kontakte (Merck) 1980, n° 1, p. 23-35.

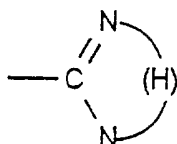
On peut citer par exemple Aloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, tertbutyl, Obzl, Onbzl, Ombzl, Bzl, Mob,
 25 Pic, Trt.

Lorsque G est un radical de formule G1



30

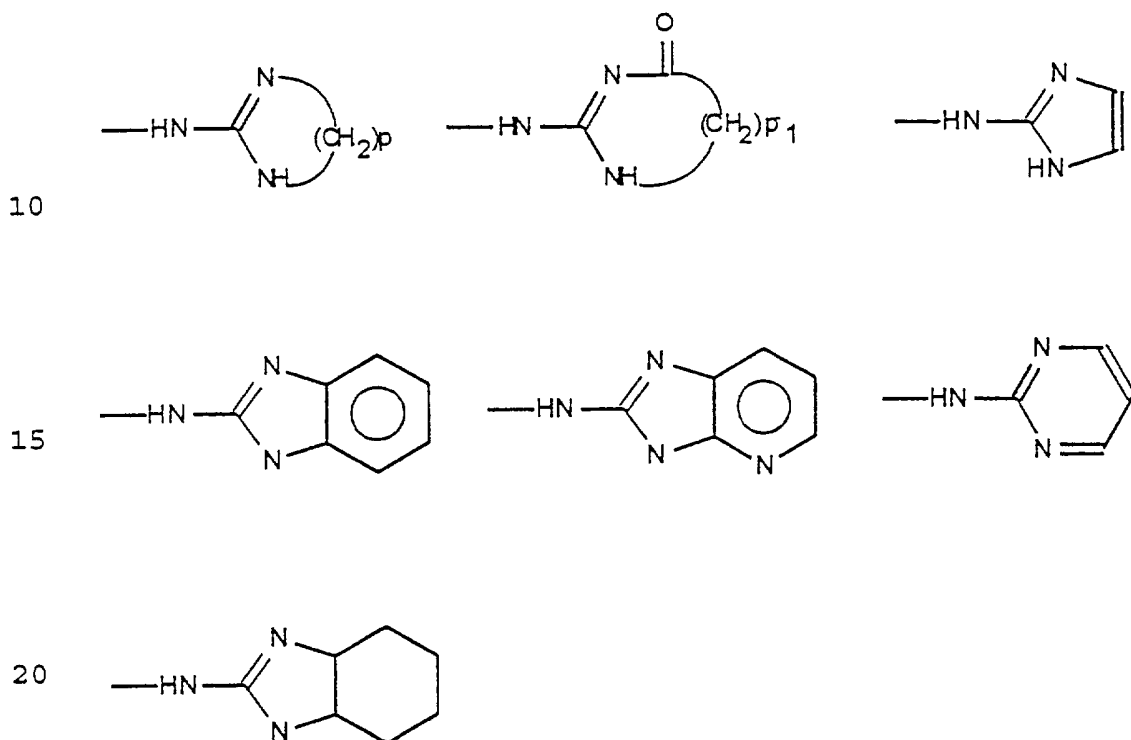
et (Het') est un hétérocycle de formule générale :



35

dans lequel (H) forme, avec le motif N=C-NH-, un hétérocycle

aromatique ou non aromatique, mono ou bicyclique, saturé ou non saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 2 à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, ce radical pouvant être substitué ou non substitué, G1 représente notamment des hétérocycles suivants :



25 dans lesquels p représente un entier de 1 à 4.

- Lorsque G est un radical -NRaRb (nommé G2), Ra et Rb, peuvent être un atome d'hydrogène, un radical $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Ar}$, $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Het}$ ou $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Alk}$. Les groupements Ar, Het et Alk pouvant également être substitués par les groupements tels

30 que définis plus bas.

G2 peut être notamment un groupement NH_2 , NH-Alk tel que NHMe , NHHet , N(Alk)_2 tel que NMe_2 , NEt_2 , NMeEt , $\text{NH-(CH}_2)_{0-1}\text{-Ar}$ tel que NHPh , NHCH_2Ph ou bien NHCH_2Het tel que $\text{NHCH}_2\text{-pyrrol-2-yle}$.

35 Lorsque Ra est un atome d'hydrogène ou un groupement (Alk) et lorsque Rb est un groupement (Het') on retrouve les valeurs de G1.

Lorsque Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote

auquel ils sont liés un hétérocycle azoté, il s'agit notamment des groupements hétérocycliques tels que décrits plus haut, ceux-ci pouvant être substitués ou non substitués.

- Lorsque G est un radical (Het) (radical G3) ce radical pouvant être substitué ou non substitué, il s'agit notamment des hétérocycles listés plus haut et en particulier les hétérocycles de formule générale (Het') telle que définie plus haut. Lorsque cet hétérocycle est relié au niveau de son atome d'azote, on retrouve les valeurs de G2 dans lesquelles Ra et Rb forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle.

- Lorsque G est un radical -NRh-C(=X)-NHRc (radical G4), ou NRhSO_2Rc (radical G5), dans lesquels X est un atome de soufre, d'oxygène ou NH, Rh et Rc sont tels que définis précédemment. Il s'agit notamment des groupements -NH-C(=NH)-NH_2 , -NH-C(=O)-NH_2 ou -NH-C(=S)-NH_2 , $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{-Ar}$ tel que $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{Ph}$, $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{-Het}$, $\text{-NH-C(=NH)-NHCH}_2\text{-Het'}$, -NH-C(=NH)-NH-Alk tel que -NH-C(=NH)-NHCH_3 , ou $\text{-NH-SO}_2\text{Ph}$, les groupements Ar, Het, Het' ou Alk étant substitués ou non substitués.

Les substituants éventuels des radicaux (Alk), (Ar), (Het), (Het') ou NRaRb formant un hétérocycle, sont de préférence les radicaux suivants :

- halogène : fluor, chlore, brome, iode,
- 25 - alkyle, alkényle, alkynyle renfermant de 1 à 12 atomes de carbone tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, vinyl ou allenyl. Ces radicaux étant eux mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atome d'halogène, par exemple le fluor tel que le trifluorométhyle.
- 30 - oxo, cyano, nitro, formyl, carboxy et carboxyalkyl renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, carboxamide,
- alkoxy renfermant de 1 à 12 atomes de carbone tel que méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy,
- alkylthio renfermant de 1 à 12 atomes de carbone tel que
- 35 méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio,
- amino, alkylamino renfermant de 1 à 12 atomes de carbone tel que méthylamino ou éthylamino, dialkylamino renfermant de 2 à 24 atomes de carbone tel que diméthylamino, diéthylamino,

méthyléthylamino, chacun de ces radicaux dialkylamino étant éventuellement sous forme oxydée,

- aminoalkyle renfermant de 1 à 12 atomes de carbone tel que aminométhyle ou aminoéthyle,

5 - dialkylaminoalkyle renfermant de 3 à 25 atomes de carbone tel que diméthylamino méthyle ou éthyle,

- dialkylaminoalkyloxy renfermant de 3 à 25 atomes de carbone tel que diméthylaminoéthoxy,

- hydroxyle éventuellement acylé renfermant de 1 à 12 atomes
10 de carbone, par exemple acétoxy,

- acyle renfermant de 1 à 12 atomes de carbone tels que formyle, acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, succinyle, pivaloyle benzoyle éventuellement substitué par exemple par un atome de chlore,

15 d'iode ou de fluor. On peut citer les radicaux chloroacétyle, dichloroacétyle, trichloroacétyle, bromoacétyle ou trifluoroacétyle,

- aryle carbocyclique ou hétérocyclique tel que phényle, furyle, thiényle, pyridinyle ou aralkyle tel que benzyle, ces
20 radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués par des radicaux halogène, alkyle, alkoxy, alkylthio, amino alkyle ou dialkylamino indiqués ci-dessus.

Bien entendu, un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, peuvent être présents. Dans le cas de (Het)
25 les substituants peuvent être au niveau du groupement NH ou de l'atome de carbone.

Ces substituants illustrent également la définition de R_4 .

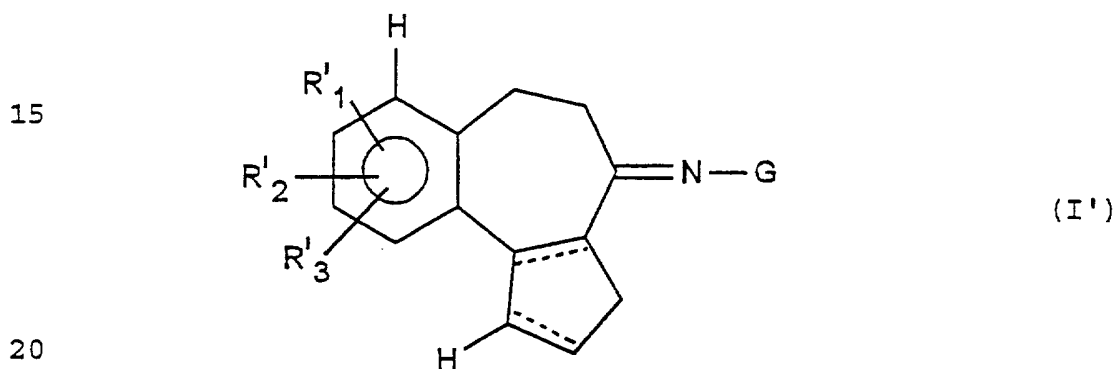
Il est bien entendu que lorsque R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ,
30 R_a , R_b , R_c renferment un groupement alkyle, aryle ou hétérocycle tels que définis ci-dessus, ils peuvent être identiques ou différents indépendamment les uns des autres.

L'invention s'étend naturellement aux sels des composés de formule (I), comme par exemple les sels formés, lorsque
35 les composés de formule (I) comportent une fonction amino ou amino guanidine, avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, formique, propionique, benzoïque, maléïque, fumarique,

succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques tels que les acides méthane ou éthanesulfonique, arènesulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfonique et arylcarboxylique, ou
 5 lorsque les composés de formule (I) comportent une fonction acide, avec les sels des métaux alcalins ou alcalino terreux ou d'ammonium éventuellement substitué.

L'invention s'étend également aux esters des composés de formule (I).

10 Dans un premier groupe préféré, l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, répondant à la formule générale (I') :



dans laquelle R'_1 représente un groupement

-C≡C-[A']-[B']-COR'₆, -CH=CH-[A']-[B']-COR'₆,

25 - (CH₂)₂-[A']-[B']-COR'₆, -O-[A']-[B']-COR'₆,

-CH₂CO-[A']-[B']-COR'₆, -[A']- représentant un radical bivalent alkylène, alkénylène ou alkynylène renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, [B'] représentant un radical CH(Z') ou une simple liaison,

30 Z' représente un atome d'hydrogène; un groupement

(CH₂)₀₋₆-NRaRb, (CH₂)₀₋₆-NH-SO₂-Rc, (CH₂)₀₋₆-NH-CO₂-Rc,

(CH₂)₀₋₆-NH-CO-Rc, (CH₂)₀₋₆-NH-SO₂-NH-Rc,

(CH₂)₀₋₆-NH-CO-NH-Rc, (CH₂)₀₋₆-CO₂-Rc, (CH₂)₀₋₆-SO₂-Rc,

(CH₂)₀₋₆-CO-Rc ou (CH₂)₀₋₆-Rc, Ra, Rb et Rc étant tels que

35 définis précédemment, R'₆ représente un radical OH, amino ou alkoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxy, amino, phényle, alkylamino ou dialkylamino,

R'_2 et R'_3 représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy, et G est tel que défini précédemment, les traits en pointillés représentent une éventuelle seconde liaison, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.

Dans un deuxième groupe préféré l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment dans laquelle R_6 représente un groupement -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O-CH₂-CH-CH₂OH, -O-(CH₂)₂-NH₂,
 10 $\begin{array}{c} | \\ \text{OH} \end{array}$

-O-(CH₂)₂-N-(CH₃)₂, -NH₂ ou -O-(CH₂)-phényle, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.

Dans un troisième groupe préféré, l'invention a pour
 15 objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment dans laquelle R_1 représente un groupement O-(CH₂)₀₋₆CH(Z')-COOH ou -(CH₂)₀₋₇-CH(Z')-COOH, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.

Dans un quatrième groupe préféré, l'invention a pour
 20 objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle (Z') est un atome d'hydrogène, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.

Dans un cinquième groupe préféré, l'invention a pour
 25 objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle (Z') est le groupement (CH₂)₀₋₆-NH-CO₂-Rc ou (CH₂)₀₋₆-NHRb, Rb et Rc étant tels que définis à précédemment, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.

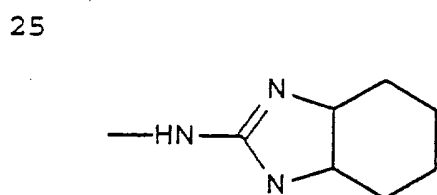
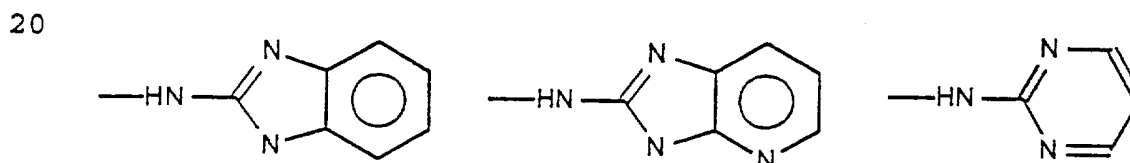
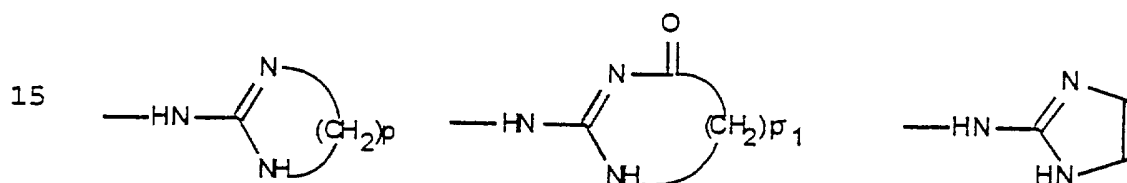
30 Dans un sixième groupe préféré, l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle Rb et Rc représentent le groupement (CH₂)₀₋₃-Ar, Ar étant tel que défini précédemment et pouvant être substitué ou non substitué, ainsi que les sels d'addi-
 35 tion avec les acides et les bases et les esters.

Dans un septième groupe préféré, l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle G est un groupement G₄ de formule

-NH-C(=NH)-NHRc, Rc étant tel que défini précédemment, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.

Dans un huitième groupe préféré, l'invention a pour
5 objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle G est un groupement G4 de formule NH-C(=NH)-NH₂, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.

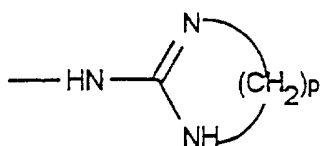
Dans un neuvième groupe préféré, l'invention a pour
10 objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle G est un groupement -NH-(Het') tel que défini précédemment et notamment,



30

p étant un entier égal à 2, 3 ou 4, ces hétérocycles étant substitués ou non substitués, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.

35 Dans un dixième groupe préféré, l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) telle que définie précédemment, dans laquelle G est le groupement



5

p étant un entier égal à 2, 3 ou 4, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.

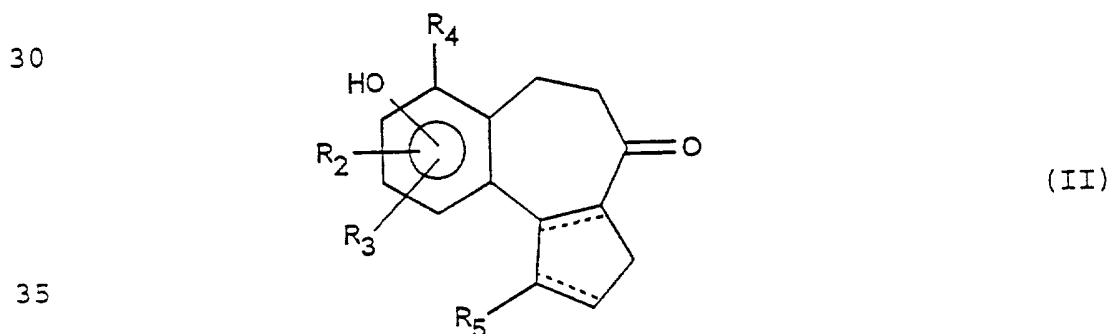
Dans un onzième groupe préféré, l'invention a pour objet
10 les composés de formule (I) telle que définie précédemment
dont les noms suivent:

- Acide 4-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulèn-yl)oxy)-butanoïque,
- Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,
15 2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulèn-yl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulèn-yl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 6-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-hexanoïque,
- 20 - Acide 7-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-heptanoïque,
- Acide 5-((9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- 25 - chlorhydrate de 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1, 2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoate d'éthyle,
- Acide 4-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,9-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulènyl)oxy)-butanoïque,
- 30 - Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,9-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 5-((4-(((amino)carbonyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 5-((4-(((amino)thiocarbonyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-penta-
35 noïque,
- Acide 4-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulèn-yl)oxy)-butanoïque,

- Acide 6-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1, 2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-hexanoïque,
- Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1, 2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-3,3-diméthyl-4-oxo-pentanoïque,
- Acide 5-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1, 2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-3,3-diméthyl-4-oxo-pentanoïque,
- 10 - Chlorhydrate de l'acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1, 2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1, 2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-butanoïque,
- 15 - Acide 5-((8((aminoiminométhyl)hydrazono)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azulèno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 5-((8((aminoiminométhyl)hydrazono)-2,2-diphényl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azulèno(4,5-e)-(1,3)-benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoïque,
- 20 - Acide 4-((9,10-diméthoxy-4-((1,4,5,6-tétrahydro-2-pyrimidinyl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-butanoïque,
- 25 - Acide 2-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-éthanoïque,
- Acide 3-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-propanoïque,
- 30 - Acide 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-butanoïque,
- Acide 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-butanoïque,
- 35 - O-[4[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulènyl]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-homoserine,
- O-[4[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-1,2,3,4,5,6-

- hexahydro-8-benz[e]azulényl]-N-[(phénylméthoxy) carbonyl]-DL-homoserine,
- O-[4-[(1,2,3,4-tétrahydro 6-pyrimidinyl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz[e]azulenyl] N-5 [(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine,
 - ester (2,3-dihydroxypropylique) de O-(9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6,-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tétrahydro 2-pyrimidinyl) hydrazono]-8-benz(e)azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine,
 - 10 - O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulenyl] N-[(8-quinoléinyl) sulfonyl] DL-homoserine,
 - monochlorhydrate de O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)-15 azulényl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy] carbonyl] DL-homoserine,
 - Acide 5-[[4-[(4,5-dihydro 4-oxo 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulényl] oxy] pentanoïque,
 - 20 - O-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(4,5,6,7-tétrahydro 1H-1,3-diazépin-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)-azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine,
 - O-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro 1H-benzimidazol-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)azulényl] 25 N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule générale (I) caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que décrits précédemment à l'exception de la valeur hydroxyle,

soit à l'action d'un composé de formule (F1) en présence d'une base,



5

ou d'un composé de formule (F'₁) en présence d'une phosphine et d'azodicarboxylate de diéthyle :



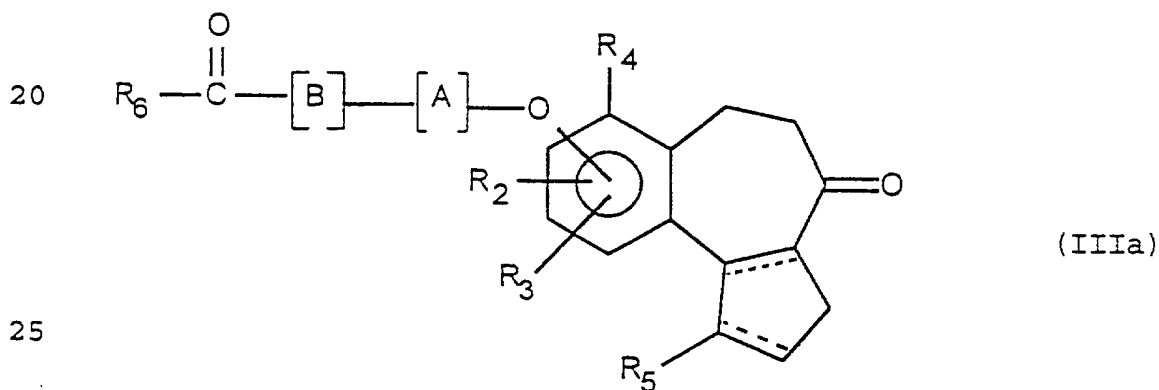
10

dans lesquelles Hal est un atome d'halogène, [A], [B] et R₆ sont tels que décrits précédemment, [B] pouvant également représenter le groupement -CH-



15

protecteur de la fonction amine, afin d'obtenir un composé de formule (IIIa) :



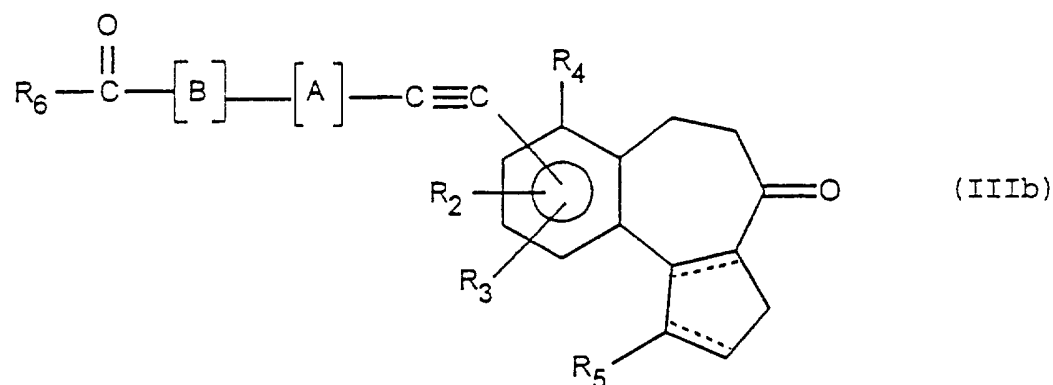
25

soit à l'action d'un groupement activant puis d'un composé de formule (F2) en présence d'un catalyseur :



35

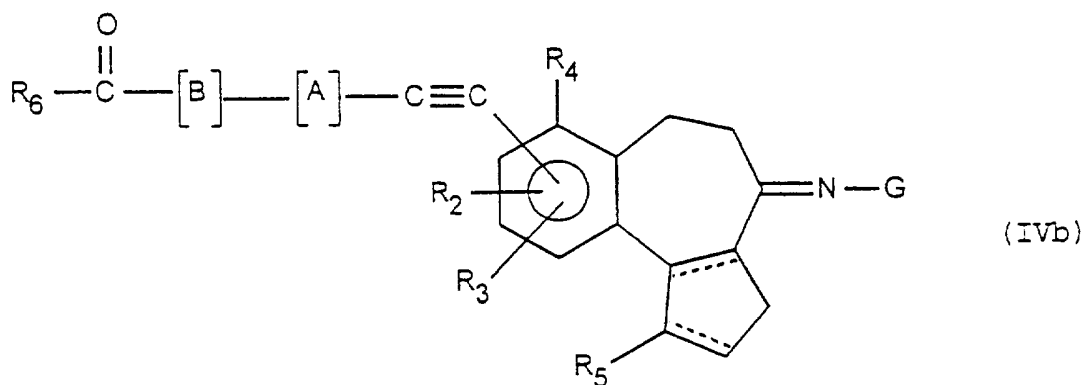
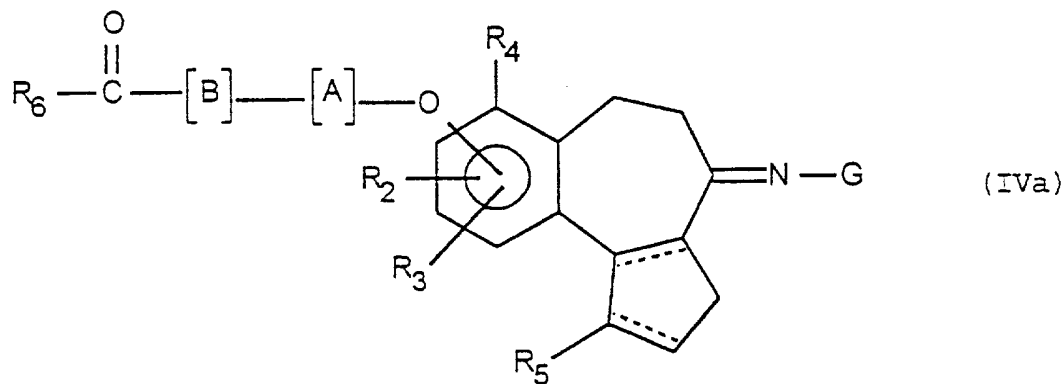
afin d'obtenir un composé de formule (IIIb) :



10 composés de formule (IIIa) ou (IIIb) que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (F3) :



dans laquelle G est tel que décrit précédemment, afin d'obtenir les composés de formule (IVa) et (IVb) correspondant à certains produits de formule (I) :



- que l'on soumet le cas échéant, dans un ordre approprié,
- à l'action d'une base ou d'un acide afin de cliver l'ester et d'obtenir l'acide correspondant,
 - à l'action d'un agent réducteur apte à réduire partiellement ou totalement les insaturations,
 - à l'action d'un agent d'hydratation de la triple liaison,
 - à l'action d'un agent de déalkylation,
 - à l'action d'un agent de déprotection de la fonction NH-P en bêta de CO-R₆ lorsque [B] représente le groupe CH-NHP,
- 10 - à la formation du groupement NH-SO₂R_C, NH-CO₂R_C, NHCOR_C, NH-SO₂-NH-R_C, NH-CO-NHR_C à partir de l'amine correspondante en bêta de COR₆, pour obtenir les composés de formule (I) correspondant que l'on soumet le cas échéant à l'action d'un acide ou d'une base afin d'obtenir les sels correspondants ou
- 15 à l'action d'un agent d'estérification afin d'obtenir les esters correspondants.

L'action du composé de formule Hal-[A]-[B]-COR₆ (F1) est effectuée de préférence en présence d'une base minérale telle que le carbonate de potassium ou le carbonate de sodium en

20 présence d'un solvant dipolaire aprotique tel que le diméthylformamide. Hal est de préférence un atome de chlore ou de brome.

L'action du composé de formule HO-[A]-[B]-COR₆ (F'₁) est effectuée en présence d'une phosphine telle que la triphénylphosphine et d'un agent tel que le diéthyl azodicarboxylate (DEAD) dans un solvant aprotique tel que le chlorure de méthylène.

25

L'action du composé de formule H-C≡C-[A]-[B]-COR₆ (F2) est précédée par celle d'un groupement activant tel que

30 l'anhydride triflique de formule (CF₃SO₂)₂O en présence d'une base telle que la pyridine afin de former le triflate correspondant de formule (OSO₂CF₃) puis effectuée en présence d'un dérivé du palladium (Pd⁰) tel que le Pd(PPh₃)₄.

L'action de NH₂-G (F3) s'effectue, soit sans solvant,

35 soit dans un solvant alcoolique tel que l'éthanol ou le butanol. Le synthon NH₂-G est éventuellement utilisé sous la forme d'un sel tel que le chlorhydrate ou le bromhydrate.

La réaction de saponification de la fonction ester

s'effectue par exemple par action d'une base alcaline telle que la soude ou la potasse dans le tétrahydrofur ou un alcool inférieur tel que le méthanol ou l'éthanol. On peut également cliver l'ester en milieu acide selon les méthodes
5 connues de l'homme du métier.

La réduction des insaturations peut s'effectuer soit de manière totale par action d'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou un catalyseur au rhodium tel que le réactif de Wilkinson soit de manière
10 partielle (alkynylène devient alkénylène) par action d'un catalyseur empoisonné tel que le palladium sur sulfate de baryum empoisonné par la pyridine ou la triéthylamine.

La réaction d'hydratation permettant d'accéder à un groupement $-\text{CH}_2\text{CO}-[\text{A}]-[\text{B}]-\text{COR}_6$ à partir de $-\text{C}\equiv\text{C}-[\text{A}]-[\text{B}]-\text{COR}_6$
15 s'effectue de préférence par action d'eau en présence de sulfate de mercure.

La réaction de déalkylation permettant d'accéder aux produits de formule (I) avec R_2 , R_3 , R_4 ou R_5 représentant des hydroxyles s'effectue en présence de chlorure d'aluminium
20 ou de tribromure de bore.

La fonctionnalisation de NH_2 en alpha de COR_6 , [B] représentant $\text{CH}-\text{NH}_2$ ou $\text{CH}-\text{NH}_2$, HCl , s'effectue selon les méthodes classiques connues en chimie organique.

La formation de NHSO_2R_6 à partir de l'amine correspondante s'effectue de préférence par action de $\text{R}_6\text{SO}_2\text{Hal}$ en
25 présence d'une base par exemple la triéthylamine.

La formation de NHCO_2R_6 à partir de l'amine correspondante s'effectue de préférence par action de R_6OH selon la méthode décrite dans J. Org. Chem., 61, 3929-3934
30 après avoir fait agir au préalable le triphosgène en présence de bicarbonate de sodium afin d'obtenir intermédiairement l'isocyanate.

Les réactions de salification peuvent être effectuées dans des conditions usuelles. On opère par exemple, pour
35 salifier le groupement terminal CO_2H de R_1 , en présence d'un sel de sodium tel que le carbonate de sodium ou le carbonate acide de sodium ou de potassium.

De même, la salification de l'amine ou de l'amino-

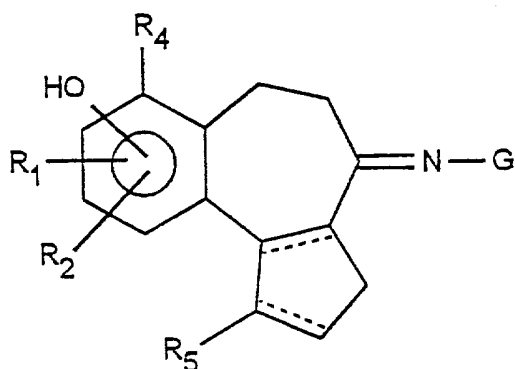
guanidine que peuvent représenter G, par un acide, est réalisée dans les conditions usuelles. On opère par exemple avec l'acide chlorhydrique, par exemple en solution étherée.

L'estérification éventuelle des produits est effectuée dans les conditions classiques connues de l'homme du métier.

On opère en général en faisant réagir l'acide de formule (I) ou un dérivé fonctionnel avec un réactif capable d'introduire le groupe ester dont une liste non exhaustive figure ci-dessus dans la définition de R_6 .

Les produits de formule générale (F1), (F'1), (F2), (F3), sont connus ou préparés selon les méthodes connues de l'homme du métier.

On peut également inverser l'ordre de greffage des différents réactifs, à savoir on soumet le composé de formule (II) à l'action d'un composé de formule F3 afin d'obtenir intermédiairement le produit de formule (IIIc) :



(IIIc)

que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (F1), (F'1) ou (F2) afin d'obtenir les produits de formules (IVa) et (IVb) correspondants.

Dans ce cas, il faudra le cas échéant, prévoir une protection du groupement G du produit de formule (IIIc) puis, après introduction de (F1), (F'1) ou de (F2), une déprotection selon les méthodes connues de l'homme du métier (T.W. GREENE Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons Inc. 1991).

La réaction de déprotection du groupement NH-P en bêta de CO- R_6 , [B] représentant le groupe CH-NHP, s'effectue également selon les méthodes connues de l'homme du métier,

notamment lorsque P représente le groupe CO_2tBu , par une réaction de décarboxylation telle que par exemple par action de l'acide chlorhydrique.

L'os est constamment soumis à un processus dynamique qui
5 inclut la résorption osseuse et la formation osseuse. Ces processus sont médiés via des cellules spécialisées. La formation osseuse est le résultat du dépôt d'une matrice minérale par les ostéoblastes et la résorption osseuse est le résultat de la dissolution de cette matrice osseuse par les
10 ostéoclastes. L'ostéoporose est caractérisée par une perte sèche de cette matrice osseuse. Un ostéoclaste mature activé résorbe l'os après adhésion à la matrice osseuse via la sécrétion d'enzymes protéolytiques, et de protons à l'intérieur de la zone d'adhésion, aboutissant à des dépressions ou
15 des creusements de la surface de l'os qui apparaissent au moment où l'ostéoclaste se détache de l'os.

Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ces composés inhibent la
20 résorption osseuse qui est médiée via les ostéoclastes.

Les composés de l'invention sont ainsi utiles dans le traitement de maladies provoquées par la perte de la matrice osseuse, notamment, l'ostéoporose, l'hypercalcémie de malignité, l'ostéopénie due aux métastases osseuses, les parodontites, l'hyperparathyroïdisme, les érosions periarticulaires dans l'arthrite rhumatoïde, la maladie de paget, l'ostéopénie induite par l'immobilisation, les traitements par les glucocorticoïdes ou les déficiences d'hormones sexuelles mâles ou femelles.

30 Ils peuvent également être utilisés pour le traitement des désordres inflammatoires, cancéreux et cardiovasculaires incluant l'athérosclérose, la resténose.

Ils peuvent enfin être utilisés comme inhibiteurs de l'angiogenèse et donc dans le traitement des tumeurs, par
35 inhibition de leur néovascularisation, des rétinopathies diabétiques et des néphropathies.

Des études récentes ont montré que la fixation de l'ostéoclaste à l'os est médié par des récepteurs : les

intégrines.

Les intégrines sont une superfamille de récepteurs médiant les processus d'adhésion cellule/cellule et plus particulièrement cellule/matrice, incluant notamment $\alpha 2 \beta 3$ 5 comme récepteur des plaquettes sanguines (fibrinogène) et $\alpha v \beta 3$ comme récepteur de la vitronectine, des sialoprotéines osseuses comme l'ostéopontine et la thrombospondine.

Ces récepteurs qui sont des hétérodimères protéiques composés de deux sous unités α et β , possèdent des sites de 10 fixation d'ions divalents comme le Ca^{2+} notamment et un site de reconnaissance de leur ligand prédéfini par la qualité de leurs sous unités.

Le récepteur $\alpha v \beta 3$ est une glycoprotéine transmembranaire qui est exprimée dans un grand nombre de cellules incluant 15 les cellules endothéliales, les cellules du muscle lisse, l'ostéoclaste et des cellules cancéreuses ce qui entraîne ainsi une pluripotentialité des composés selon l'invention.

Les récepteurs $\alpha v \beta 3$ exprimés au niveau de la membrane des ostéoclastes sont à la base du processus 20 d'adhésion/résorption, contribuent à l'organisation du cytosquelette cellulaire, et sont impliqués dans l'ostéoporose (Ross et al., J. Biol. Chem., 1987, 262, 7703).

Les récepteurs $\alpha v \beta 3$ exprimés au niveau des cellules du muscle lisse de l'aorte, stimulent leur migration vers la 25 neointima, ce qui entraîne la formation de l'athérosclérose et la survenue de resténose post-angioplastique (Brown et al, cardiovascular Res. (1994), 28, 1815).

Les cellules endothéliales secrètent des facteurs de croissance qui sont mitogènes pour l'endothélium et peuvent 30 contribuer à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (Angiogenèse). La stimulation angiogénique provoque la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

Les antagonistes de l'intégrine $\alpha v \beta 3$ peuvent ainsi entraîner une régression des tumeurs cancéreuses en induisant 35 l'apoptose des vaisseaux sanguins angiogéniques. (Brook et al. Cell (1994) 79, 1157).

Les ligands naturels de l'intégrine $\alpha v \beta 3$ contiennent tous le motif RGD (Arg-Gly-Asp). Les peptides contenant ce

motif RGD ainsi que des anticorps anti $\alpha v \beta 3$ sont connus pour leur capacité d'inhibition de la résorption de la dentine, d'empêchement de l'adhésion des ostéoclastes sur les matrices minéralisées (Horton et al. Exp. Cell. Res. (1991), 195, 5 368).

Le peptide Echistatine isolé du venin de serpent contenant également un motif RGD est décrit comme inhibiteur de l'adhésion des ostéoclastes à l'os, et est donc un puissant inhibiteur de la résorption osseuse dans les tissus en culture in vitro (Sato et al. J. Cell. Biol. (1990), 111, 1713) et in vivo chez le rat (Fisher et al. Endocrinology (1993), 132, 1441).

Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels d'addition et leurs esters pharmaceutiquement acceptables peuvent 15 posséder notamment une affinité vis-à-vis du récepteur de la vitronectine $\alpha v \beta 3$ ou vis-à-vis d'autres intégrines ayant pour ligand la vitronectine ($\alpha v \beta 1$, $\alpha v \beta 5$, $\alpha 2 b \beta 3$) en inhibant la liaison à leur ligand naturel.

Cette propriété rend ainsi les composés de l'invention 20 utilisables pour la prévention ou le traitement de maladies dont la pathologie sous-jacente est provoquée par les ligands ou les cellules qui interagissent avec le récepteur de la vitronectine.

Ces composés peuvent posséder également une activité 25 vis-à-vis d'autres intégrines qui interagissent avec leur ligand via la séquence tripeptidique RGD, leur conférant des propriétés pharmacologiques utilisables pour traiter les pathologies associées à ces récepteurs.

Cette activité vis-à-vis des intégrines rend ainsi les 30 composés de l'invention utilisable dans le traitement de nombreuses maladies telles que celles mentionnées plus haut ou dans la revue de Dermot Cox DN&P 8(4) Mai 1995, 197-205 dont le contenu est intégré dans la présente demande.

L'invention a donc pour objet les composés de formule 35 (I) à titre de médicaments, ainsi que leurs sels d'addition ou leurs esters pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les médicaments de l'invention, on peut citer particulièrement les composés décrits dans la partie

expérimentale.

Parmi ces produits, l'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les composés de formule (I) listés précédemment.

5 La posologie varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration : elle peut varier par exemple de 1 mg à 1000 mg par jour chez l'adulte par voie orale.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament tel
10 que défini ci-dessus.

Les composés de formule (I) sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale, par exemple par voie percutanée. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules, de granulés, de
15 suppositoires, d'ovules, de préparations injectables, de pommades, de crèmes, de gels, de microsphères, de nanosphères, d'implants, de patchs, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

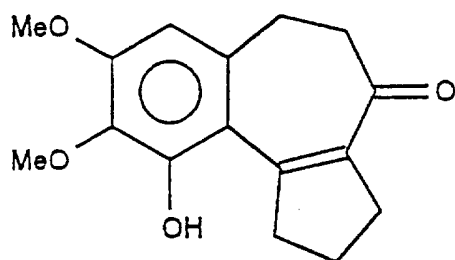
Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à
20 des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols,
25 les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Les produits de formule (II), dans laquelle le radical hydroxy est en position 10, R_2 en position 8 et R_3 en position 9, représentent un groupement $O-(Alk)$ ou $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$,
30 R_4 et R_5 sont des atomes d'hydrogène, sont préparés selon la méthode décrite dans la demande de brevet européen n° 0729933 et dans la partie expérimentale ci-après (préparation 2).

Les deux autres isomères de position peuvent être préparés de la manière suivante :

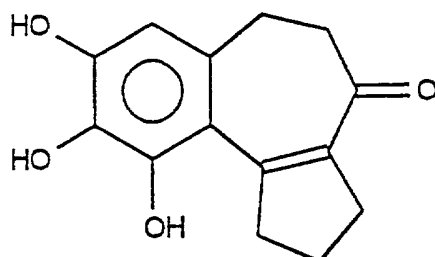
35 On soumet un composé de formule (IIA) :

29



(IIA)

à l'action d'un réactif de déalkylation, afin d'obtenir le composé de formule (IIB) :

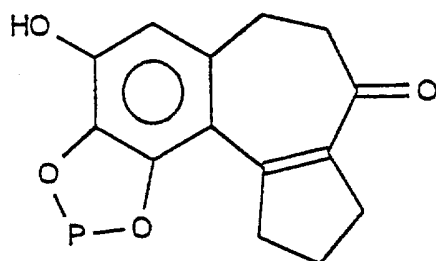


(IIB)

composé de formule (IIB) que l'on soumet :

soit à l'action d'un réactif de protection des diols en milieu basique, afin d'obtenir sélectivement le produit de

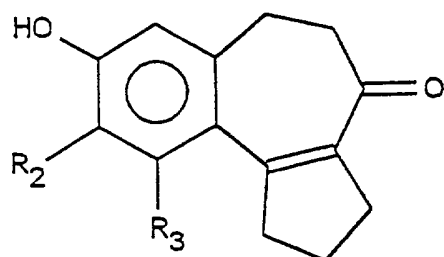
formule (IIC) :



(IIC)

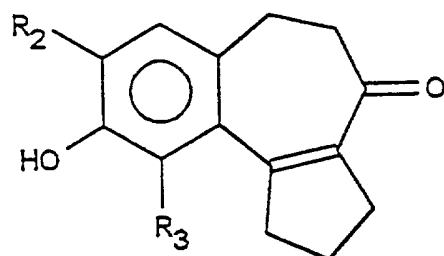
dans laquelle P représente le reste d'un réactif de protection des diols,

que l'on soumet successivement à l'action d'un réactif de protection du phénol, d'un réactif de déprotection des diols, d'un agent d'alkylation puis d'un agent de déprotection du phénol afin d'obtenir le composé de formule (IID) correspondant au produit de formule (II) trisubstitué avec OH en position 8 :



(IID)

soit à l'action successivement d'un agent de protection du
phénol, d'un agent d'alkylation puis d'un agent de déprotec-
10 tion afin d'obtenir le composé de formule (IIE) correspondant
au produit de formule (II) trisubstitué avec OH en position 9



(IIE)

20 Par réactif de déalkylation, on entend de préférence des
agents tels que le tribromure de bore ou le chlorure d'alumi-
nium.

Le réactif de protection des diols que l'on fait réagir
sur les produits de formule (IIB) peut être un dérivé du bore
25 tel que l'acide borique, un borate de trialkyle, par exemple
de triméthyle ou de triéthyle, ou encore le borax.

Par agent de protection du phénol, on entend notamment
un halogénure tel que le chlorure ou le bromure de mésyle ou
de tosylo ou encore un dérivé benzylé tel que le tosylate ou
30 le mésylate de benzyle.

Par réactif de déprotection des diols, on entend notam-
ment un acide fort tel que l'acide chlorhydrique, l'acide
sulfurique ou bien l'acide paratoluène sulfonique ou encore
un oxydant, par exemple l'eau oxygénée, dans le cas d'une
35 protection par un dérivé du bore.

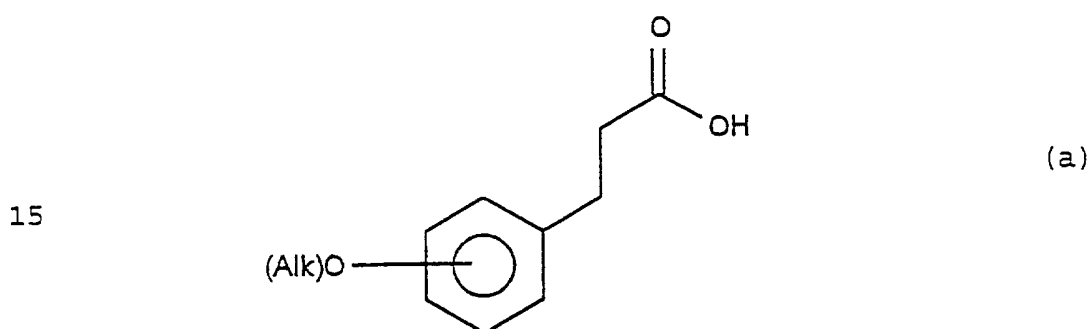
Par agent d'alkylation, on entend tout agent classique
connu de l'homme du métier pour alkyler les phénols. On peut
citer, par exemple un halogénure d'alkyle tel que le chlorure

de méthyle ou d'éthyle, un sulfate d'alkyle tel que le sulfate de méthyle ou d'éthyle, ou encore le diazométhane.

Par agent de déprotection, on entend une base telle que la soude, la potasse ou encore le carbonate de sodium ou de potassium.

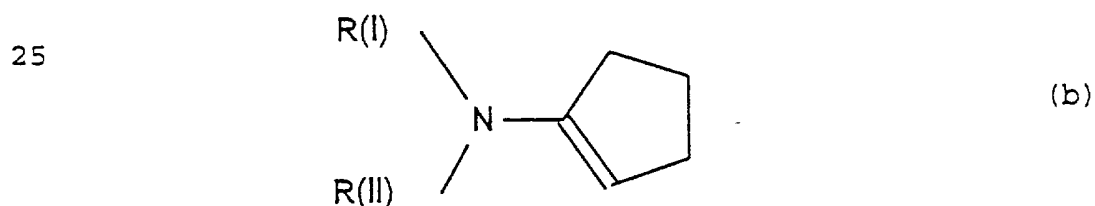
Les produits de formule (II) monosubstitués, dans lesquels R_2 , R_3 , R_4 et R_5 représentent un atome d'hydrogène, sont préparés selon une méthode analogue à celle décrite dans la demande de brevet européen n° 0729933 :

(i) On soumet un composé de formule (a) :

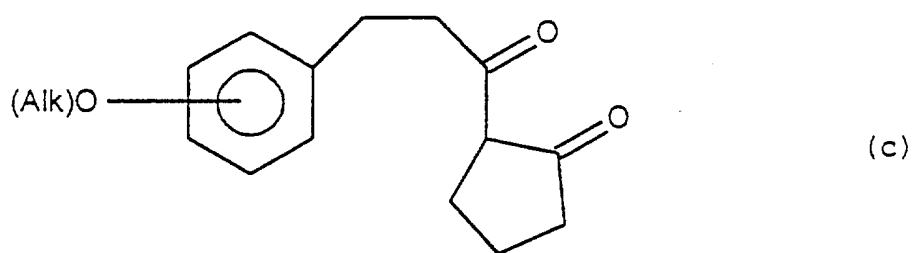


dans laquelle O-(Alk) est en position méta ou para du groupement alkylcarboxylique, (Alk) étant tel que défini précédemment, à l'action d'un agent d'halogénéation pour obtenir l'halogénure d'acyle correspondant,

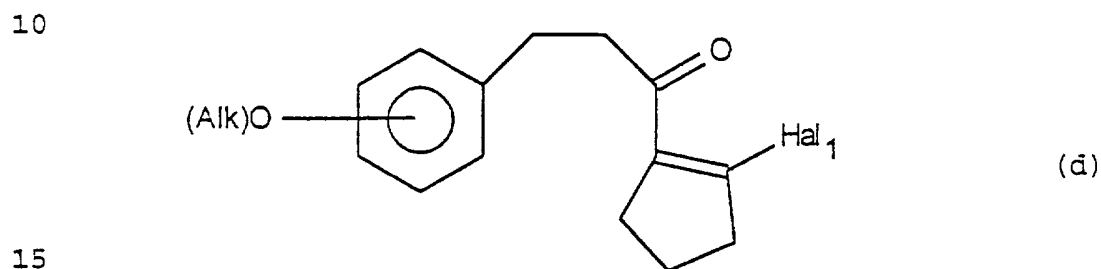
(ii) que l'on soumet à l'action d'un réactif de formule (b) :



30 dans laquelle R(I) et R(II), identiques ou différents représentent un groupement alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R(I) et R(II) ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, représentent un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, saturé ou insaturé, renfermant éventuellement un
 35 autre hétéroatome choisi parmi O et N,
 pour obtenir un composé de formule (c) :

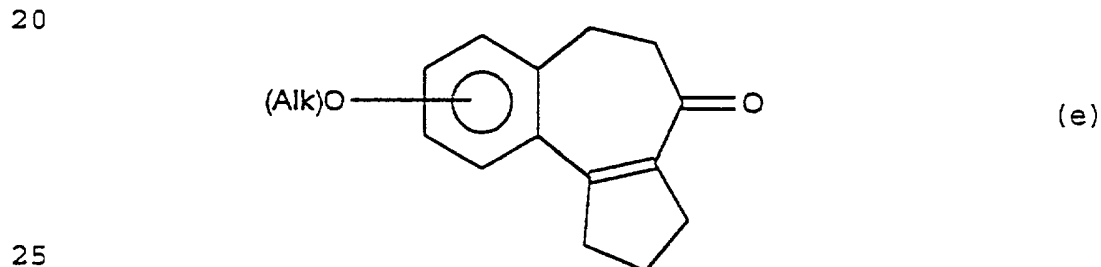


(iii) que l'on soumet à l'action d'un agent d'halogénéation pour obtenir un composé de formule (d) :

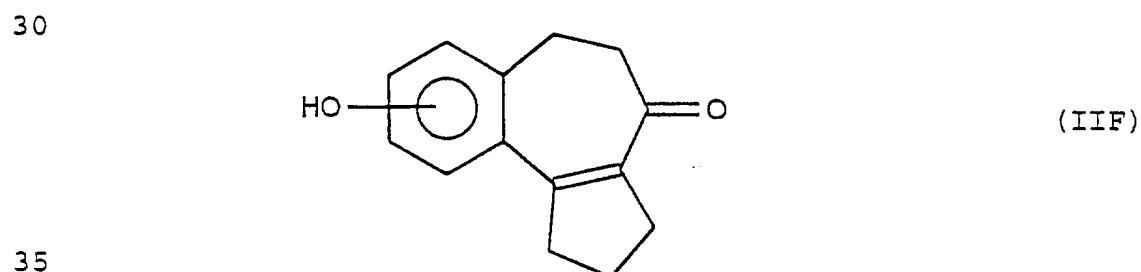


dans laquelle Hal₁ représente un atome d'halogène,

(iv) que l'on soumet à l'action d'un acide de Lewis, pour obtenir un composé de formule (e) :

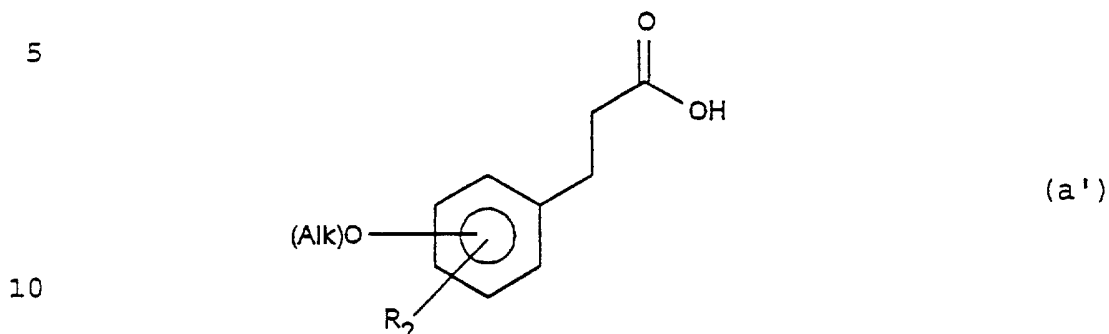


(v) que l'on soumet à un réactif de déalkylation afin d'obtenir le produit de formule (IIF) correspondant au produit de formule (II) monosubstitué attendu :

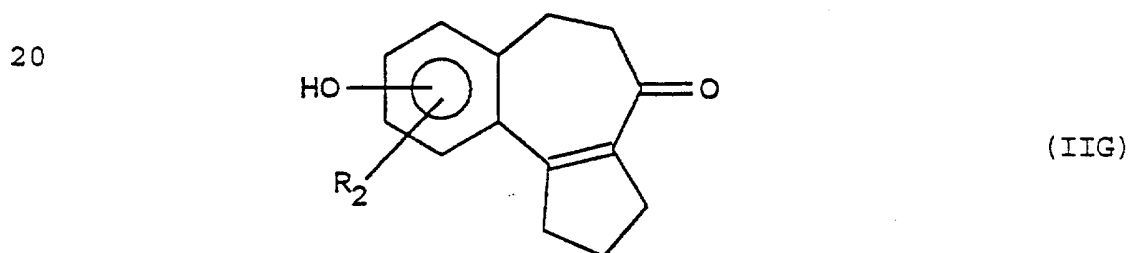


Les produits de formule (II) disubstitués, dans laquelle R₂ représente O-(Alk) ou O-(CH₂)₀₋₃-Ar, R₃, R₄ et R₅ sont des

atomes d'hydrogène et OH et R_2 étant en position 8, 9 ou 10, sont préparés selon la méthode telle que décrite ci-dessus à partir du composé de formule (a') :



dans laquelle O-(Alk) et R_2 sont en position méta ou para de la chaîne alkyle carboxylique, R_2 étant un groupement O-(Alk) ou $-(CH_2)_{0-3}$ -Ar, successivement aux réactions (i), (ii), (iii), (iv) et (v) et on obtient les produits de formule (IIG) correspondant aux produits de formule (II) bisubstitués attendus :



L'agent d'halogénéation que l'on fait agir sur le composé de formule (a) ou (a') est par exemple le chlorure de thionyle, le chlorure d'oxalyle ou tout autre agent connu de l'homme du métier pour préparer un halogénure d'acide.

30 Le réactif de formule (b) est préparé au départ de la cyclopentanone et d'une amine secondaire, par exemple la diéthylamine, la pipéridine, la pipérazine ou, de préférence, la morpholine. On opère en présence d'un catalyseur acide fort, par exemple l'acide paratoluène sulfonique.

35 L'action de l'énamine de formule (b) sur l'halogénure d'acide est réalisée de préférence en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la pyridine.

L'agent d'halogénéation que l'on fait réagir sur le

composé de formule (c), ou son équivalent disubstitué de formule (c'), peut être par exemple le chlorure de thionyle, le phosgène, l'oxychlorure de phosphore ou, de préférence, le chlorure d'oxalyde.

5 L'acide de Lewis utilisé pour cycliser le composé de formule (d), ou son équivalent disubstitué de formule (d') est par exemple le chlorure d'aluminium, le tétrachlorure de titane, ou de préférence le chlorure ferrique, ou le tétrachlorure d'étain. La réaction, comme celles qui précèdent, 10 peut être conduite, par exemple, dans un solvant halogéné tel que le chlorure de méthylène, le chloroforme ou le dichloroéthane.

Le réactif de déalkylation du composé de formule (e), ou son équivalent disubstitué de formule (e') afin d'obtenir les 15 phénols correspondant est de préférence le chlorure d'aluminium ou le tribromure de bore.

Les produits de formule (II) dans laquelle R_4 est différent de l'atome d'hydrogène, sont préparés par des méthodes classiques de substitution électrophile et nucléophiles 20 aromatiques connues de l'homme du métier.

Les produits de formule (II) dans laquelle R_5 est différent de l'atome d'hydrogène sont préparés selon les méthodes connues de l'homme du métier et notamment selon la méthode décrite dans la demande de brevet européen n° 0729933, c'est- 25 à-dire par halogénéation puis action de l'eau ou d'un alcool approprié.

Les produits de formule (II) dans laquelle R_5 est un atome d'hydrogène et dans laquelle il y a une double liaison en position 1-2 sont préparés selon les méthodes connues de 30 l'homme du métier et notamment selon la méthode décrite dans la demande de brevet européen n° 0729933, c'est-à-dire par déshydratation ou désalcoxylation en milieu acide anhydre.

Les produits de formule (II) dans laquelle la jonction entre le cycle à 5 et le cycle à 7 est saturée sont préparés 35 selon les méthodes classiques d'hydrogénation notamment en présence de palladium sur charbon de la double liaison correspondante.

L'introduction de R_4 , R_5 ainsi que la réaction d'hydro-

génération s'effectue de préférence sur les composés de formule (IIA), (IID), (IIE), (IIF) ou (IIG).

Les produits de formule (II) dans lesquels R_2 et R_3 , en position ortho l'un de l'autre forment un cycle du type -O-
5 (CRdRe)_n-O tel que défini précédemment, sont également préparés selon les méthodes connues de l'homme du métier et notamment selon la méthode décrite ci-après dans la partie expérimentale.

L'invention a également pour objet, à titre de produits
10 intermédiaires, les produits de formule (IIIa), (IIIb), (IIIc) et (II) étant entendu que les composés de formule (IIc) et les composés suivants :

- 2,3,5,6-tétrahydro-9,10-diméthoxy-8-hydroxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one,
15 et 2,3,5,6-tétrahydro-8,9-diméthoxy-10-hydroxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one,
sont exclus. La préparation de ces 2 composés figure ci-après dans la partie expérimentale.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans
20 toutefois la limiter.

PREPARATION 1 : 2,3,5,6-tétrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

Stade A : Acide-3,4,5-triméthoxy-benzènepropanoïque

On ajoute 6,8 g de carbonate de potassium à une solution
25 de 21,44 g d'acide 3,4,5-triméthoxyphénylpropénoïque et 45 ml d'eau puis on hydrogène pendant une heure sous une pression de 1200-1300 mbar en présence de 1,8 g de charbon actif à 10 % de palladium, on absorbe ainsi 2,1 l d'hydrogène. On filtre, lave à l'eau et acidifie avec 50 ml d'acide
30 chlorhydrique (2N). On essore, lave à l'eau et sèche sous pression réduite à température ambiante. On obtient ainsi 19,8 g du produit attendu (P.F. = 102-103°C).

Spectre I.R. (CHCl_3)

Carbonyle : {1712 cm^{-1} (max) aromatique: {1592 cm^{-1}
35 {1740 cm^{-1} (ép) {1510 cm^{-1}

Spectre R.M.N. (CDCl_3)

2,69(t)} =C-CH₂-CH₂-CO 3,83(s)} 3 H₃CO-C-
2,91(t)} | 3,85(s)}

6,43(s) 2H aromatiques

10,50(m) 1H mobile

Stade B : Chlorure de 3,4,5-triméthoxy-benzenepropanoyle

On sèche avec 1,5 g de sulfate de magnésium une solution de 6 g du produit obtenu au stade A dans 21 ml de chlorure de méthylène, après filtration on refroidit à 5°C et ajoute 2,2 ml de chlorure de thionyle puis agite la solution 20 heures à température ambiante. On évapore à sec sous pression réduite en procédant à deux entraînements avec du cyclohexane on recueille ainsi 6,46 g du produit recherché. (P.F. = 60°C)

Stade C : 2-[3-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1-oxopropyl]-cyclopentanone

A une solution refroidie à 5°C de 2,4 ml de 1-(N-morpholinyl)cyclopentène obtenu comme décrit ci-après, 2,31 ml de triéthylamine et 15 ml de chlorure de méthylène on ajoute en 1 heure 30 à +5°C une solution de 4,27 g du produit obtenu au stade B dans 15 ml de chlorure de méthylène. On agite 1 heure à +5°C puis en laissant la température remonter on ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique 2 N, agite 1 heure à température ambiante, décante, lave à l'eau puis avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, sèche, filtre et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 5 g du produit attendu. On purifie le produit brut par dissolution dans 10 volumes d'acétate d'éthyle, extrait avec une solution de soude N, lave la phase alcaline avec de l'acétate d'éthyle, on acidifie à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique concentré, extrait avec du chlorure de méthylène, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On recueille 2,75 g de produit purifié.

30 Spectre I.R. (CHCl_3) :

Carbonyle: {1741 cm^{-1}	aromatique: {1592 cm^{-1}
{1709 cm^{-1}	{1509 cm^{-1}

Carbonyle: {1658 cm^{-1}

+ C=C {-1610 cm^{-1} avec OH sous forme chélatée

35 Spectre R.M.N. (CDCl_3)

6,41(s) 2H arom. (base d'intégration)

3,81(s) 3,82(s) } 9H en tout

3,83(s) 3,85(s) } 4 types de $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{O}$

1,86 (m) $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ~1,5H

1,95 à 2,95 (m) ~7,5H en tout dont $=\text{C-CH}_2$ de plusieurs types

3,26 (t) ~0,4H CO-CH-CH_2

5

|
CO

11,2 (m large) H mobile

Préparation de 1-(N-morpholinyl)-cyclopentène utilisé au stade C :

- 10 On agite pendant 4 heures 30 au reflux, en éliminant l'eau formée, une solution de 100 ml de cyclohexane, 20 ml de cyclopentanone, 50 ml de morpholine et 100 mg d'acide paratoluène sulfonique. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on distille sous 12 - 13 mbar de pression et
- 15 recueille 27,44 g de produit recherché (Eb. = 83°C).

Stade D : 1-(2-chloro-1-cyclopenten-1-yl)-3-(3,4,5-triméthoxyphényl)-propan-1-one

- A une solution de 23 g de produit obtenu au stade C et 230 ml de chloroforme, on ajoute à température ambiante 13 ml
- 20 de chlorure d'oxalyle. On agite trois heures à température ambiante, on concentre à pression réduite en procédant à deux entraînements au cyclohexane. On obtient 28 g de produit brut que l'on recristallise dans un mélange de 50 ml de cyclohexane et 50 ml d'éther diisopropylique après concentration
- 25 partielle. On essore, lave avec de l'éther diisopropylique et sèche sous pression réduite. On obtient 16,24 g du produit attendu. (P.F. = 93°C)

Spectre I.R. (CHCl_3) :

1659 cm^{-1} : Carbonyle

30 1599 cm^{-1}

1586 cm^{-1} : C=C + aromatique

1508 cm^{-1}

Spectre R.M.N. CDCl_3

1,93 (m) : CH_2 central

35 2,69 (m) - 2,81 (m) : $\text{C-CH}_2\text{-C=}$ du cyclopentène

2,85 (t, j=7,5) - 3,08 (t, j=7,5) : les autres $=\text{C-CH}_2\text{-C}$

2,44 : $\text{CH}_3\text{-C=}$

3,68 - 3,81 : les OCH_3

6,59-6,68(d,j=2) : les CH= aromatiques couplés méta

7,31-7,80(d,j=8) : les aromatiques.

Stade E : 2,3,5,6-tétrahydro-8,9,10-triméthoxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one

5 On agite 20 heures à température ambiante 900 mg du produit obtenu au stade D, 9 ml de 1,2-dichloroéthane et 0,9 ml de chlorure stannique. On ajoute ensuite 9 ml d'eau et glace et décante, lave à l'eau, réextrait une fois avec du chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore à sec sous pression réduite, pour obtenir 1 g du produit attendu (brut) que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec du cyclohexane à 10 % d'acétate d'éthyle, puis à 25 % d'acétate d'éthyle. Après concentration on recueille 700 mg de produit que l'on cristallise dans 5 ml
10 de n-hexane, puis refroidit à 0°C, essore, lave avec le minimum de n-hexane, sèche sous pression réduite à température ambiante pour obtenir 630 mg de produit attendu.

(P. F. = 101-102°C).

Spectre RMN (CDCl₃)

20 1,86(m) 1e CH₂ central

2,65(dd) 2H } 3,84}

2,72(t) 2H } les autres CH₂ 3,86} Les OMe

2,84(dd) 2H } 3,90}

3,06 2H }

25 6,59(s) H aromatique

Stade F : 2,3,5,6-tétrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one

En opérant comme au stade B de la préparation 1bis, on obtient le produit déméthylé attendu.

30 PREPARATION 1bis : 2,3,5,6-tétrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

Stade A : 2,3,5,6-tétrahydro-8,9,10-triméthoxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one

On agite pendant 2 heures 30 à 20°C, 60 g du produit
35 obtenu à la préparation 2, 600 ml de 1,2-dichloroéthane, 342 ml de soude 2N, 1,2 g de bromure de tétrabutylammonium et 33 ml du sulfate diméthylique. On introduit alors, 39 ml de triéthylamine afin de détruire l'excès de sulfate diméthyli-

que et agite une heure à $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. On ajoute 342 ml d'eau déminéralisée, agite 15 minutes à $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, décante, réextrait la phase aqueuse deux fois avec à chaque fois 120 ml de 1,2-dichloroéthane. Les phases 1,2-dichloroéthane
 5 sont réunies et lavées par 4 x 240 ml d'eau déminéralisée, puis par 1 x 300 ml d'acide chlorhydrique N, puis par 3 x 240 ml d'eau déminéralisée (jusqu'à la neutralité). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à pression ordinaire à 83°C jusqu'à
 10 un volume résiduel de 480 ml.

Stade B : 2,3,5,6-tétrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one

On chauffe au reflux, pendant une heure, 480 ml de la solution obtenue en (A) avec 102,3 g de chlorure d'aluminium
 15 anhydre. On refroidit le milieu à $0^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ puis ajoute en deux heures un mélange de 600 ml d'eau déminéralisée et 192 ml d'acide sulfurique pur (concentré) préalablement refroidi vers 0°C en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 20°C . On introduit, en 5 minutes à
 20 $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, 300 ml d'eau déminéralisée et agite 16 heures à $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, essore, lave deux fois avec à chaque fois 60 ml de 1,2-dichloroéthane, puis à l'eau déminéralisée, sèche sous pression réduite et obtient 52,2 g du produit recherché.

PREPARATION 2 : 8,9-diméthoxy-10-hydroxy-2,3,5,6-tétrahydro-
 25 benz[e]azulen-4(1H)-one

Stade A : Acide 3,4-diméthoxy 5-[[[(4-méthylphényl)-sulfonyl]oxy]-benzenepropanoïque

On opère comme au stade A de la préparation 1 en utilisant 29,76 g de l'acide 3,4-diméthoxy-5-[[[(4-méthylphényl)-
 30 sulfonyl]oxy]phényl]-cinnamique dont la préparation est donnée ci-après, 43,5 g de carbonate de potassium, 60 ml de méthanol et 1,48 g de charbon actif palladié à 10 %. On obtient ainsi 28,23 g du produit recherché sous forme de cristaux incolores (P. F. = $148-149^{\circ}\text{C}$).

35 Spectre U.V. (EtOH)

Pour M = 380,4

max 226nm $\epsilon = 22100$

infl 263nm $\epsilon = 2000$

infl 269nm ϵ = 2400

max 274nm ϵ = 2800

infl 279nm ϵ = 2500

infl 307nm ϵ = 450

5 Spectre R.M.N. (CDCl_3)

2,45(s) CH_3 -

2,61(m) $=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}$

2,86(m)

6,61(d, j=2)

3,68(s) 2 $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{C}$

3,81(s)

7,32(dl) $\text{H}_3 \text{H}_5$

10 6,65(d, j=2) $\text{H}_4 \text{H}_6$

7,80(dl) $\text{H}_2 \text{H}_6$

Stade B : Chlorure de 3,4-diméthoxy 5-[[4-méthylphényl]-sulfonyl]oxy]-benzènepropanoyle

On opère comme au stade B de la préparation 1 en utilisant 1,9 g du produit obtenu au stade A, 9,5 ml de chlorure de méthylène et 0,7 ml de chlorure de thionyle. On obtient 2,24 g du produit recherché utilisé tel quel pour le stade suivant.

Stade C : 2-[3-[3,4-diméthoxy-5-[[4-méthylphényl]-sulfonyl]oxy]-phényl]-1-oxopropyl]-cyclopentanone

On opère comme au stade C de la préparation 1 à partir de 2,24 g du chlorure d'acide obtenu au stade B et en utilisant 770 mg de 1-(N-morpholinyl)-cyclopentène (préparé au stade C de la préparation 1), 6 ml de chlorure de méthylène et 0,77 ml de triéthylamine. Après recristallisation dans l'éther diisopropylique on obtient 1,27 g du produit recherché

(P. F. = 84°C).

Spectre I.R. (CHCl_3)

Carbonyle : {1742 cm^{-1} O-SO₂ {1374 cm^{-1}

30 {1709 cm^{-1} 1178 cm^{-1} 1658 cm^{-1}

C=C + aromatique {1608 cm^{-1} 1599 cm^{-1} 1586 cm^{-1} 1508 cm^{-1}

Spectre R.M.N (CDCl_3)

2,44(s) CH_3-O

3,67(s) } 2 OCH_3

35 3,79(s) 3,81(s) }

6,59 à 6,65(m) 2H arom. en ortho des O.

7,32(dl) $\text{H}_3 \text{H}_5$

7,89(dl) $\text{H}_2 \text{H}_6$

13,58(m large) OH forme énol

1,8 à 3,4(m) 10 à 11 H autres protons

Spectre U.V.

1 - EtOH (+ dioxane) pour M = 446,52

5 max 225nm ϵ = 23000

max 282nm ϵ = 7900

infl 270, 277, 290, 300, 313 nm

2 - EtOH (NaOH 0,1N)

max 310 nm ϵ = 21600

10 infl 268, 272, 276 nm

Stade D : 1-(2-chloro-1-cyclopenten-1-yl)-3-[3,4-diméthoxy-5-
[[4-méthylphényl)sulfonyl]oxy]-phényl]-propan-1-one

On opère comme au stade D de la préparation 1 en utilisant 8,7 g du produit obtenu au stade C, 70 ml de chloroforme
15 et 3,5 ml de chlorure d'oxalyde. Après cristallisation dans
l'éther diisopropylique on obtient 7,75 g du produit recherché (P. F. = 73°C). Ce produit est utilisé tel quel pour le
stade suivant.

Un échantillon analytique a été obtenu par recristallisation dans 2,5 volumes de chlorure de méthylène et 5 volumes
20 d'éther diisopropylique suivie par concentration à 3 volumes,
essorage, lavage à l'éther diisopropylique et séchage sous
pression réduite à température ambiante (P.F. = 77 - 78°C).

Spectre I.R. (CHCl_3)

25 Carbonyle : {1659 cm^{-1}

C=C aromatique : {1599 cm^{-1} - 1586 cm^{-1} - 1508 cm^{-1}

Spectre U.V. (EtOH)

max 227nm ϵ = 26100

infl 248nm ϵ = 12800

30 infl 272nm ϵ = 5300

infl 280nm ϵ = 3200

infl 320nm

Spectre R.M.N. (CDCl_3)

1,93(m) -C-CH₂-C- central }

35 2,69(m) } les C-CH₂-C= }

2,81(m) } }

2,85(t,j=7,5) } les autres =C-CH₂-C

3,08(t,j=7,5) }

2,44 $\text{CH}_3\text{-C=}$
 3,68} les OCH_3
 3,81}

6,59 (d,j=2) les CH aromatiques

5 6,68 (d,j=2) couplés méta

7,31 (d,j=8)}

7,80 (d,j=8)}

Stade E : 8,9-diméthoxy-10-[[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy]-
 2,3,5,6-tétrahydro-benz[e]azulèn-4(1H)-one

10 A une solution de 2,32 g du produit obtenu au stade C
 dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane on ajoute à température
 ambiante 1,65 g de chlorure ferrique à 98 %. On agite 48
 heures à température ambiante puis coule sur un mélange d'eau
 et glace, agite énergiquement pendant 15 mn et extrait avec
 15 du chlorure de méthylène, lave à l'eau, puis avec une solu-
 tion aqueuse saturée de chlorure de sodium. Après séchage et
 évaporation à sec sous pression réduite on obtient 2,15 g du
 produit brut que l'on chromatographie en éluant avec du
 cyclohexane à 50 % d'acétate d'éthyle, on recueille 1,8 g de
 20 produit que l'on chromatographie à nouveau et recristallise
 dans le mélange chloroforme/éther diisopropylique pour obte-
 nir 720 mg du produit recherché (P.F. = 138°C).

Spectre I.R. (CHCl_3)

Carbonyle : {1650 cm^{-1}

25 {1599 cm^{-1}

C=C + {1556 cm^{-1}

aromatique {1512 cm^{-1} - 1498 cm^{-1}

Spectre U.V. (EtOH)

max 230nm ϵ = 25300

30 inf1 254nm ϵ = 9400

max 323nm ϵ = 10300

Spectre R.M.N. (CDCl_3)

-1,61(m) (2H) CH_2 central

-2,41 Ph- CH_3

35 -2,50 à 2,80 $\text{CH}_2\text{-C=}$

3,88(s)} les OCH_3

3,90(s)}

6,74 H4

7,21(d)} C-Ph-SO₂

7,64(d)}

Stade F : 8,9-diméthoxy-10-hydroxy-2,3,5,6-tétrahydro-benz

5 [e]azulèn-4(1H)-one

On chauffe au reflux pendant 2 heures un mélange de 350 g du produit obtenu au stade E ci-dessus, 1750 ml de méthanol, 350 ml d'eau déminéralisée et 350 ml de lessive de soude pure (concentrée). On refroidit le milieu réactionnel
10 vers 2°C ± 2°C et introduit en 45 minutes 467 ml d'acide chlorhydrique concentré en maintenant la température à 2°C ± 2°C. On ajoute alors 1645 ml d'eau déminéralisée en 10 mn et en maintenant la température à 2°C ± 2°C, puis le milieu réactionnel est agité 30 minutes toujours à 2°C ± 2°C.
15 On essore les cristaux formés, lave par clairçages à 5 reprises avec à chaque fois 700 ml d'eau déminéralisée à 20°C puis sèche à 40°C sous pression réduite pour obtenir 199,1 g du produit recherché.

Préparation de l'Acide 3,4-diméthoxy 5-[[(4-méthylphényl) -
20 sulfonyl]oxy]-cinnamique utilisé au départ de la préparation 2.

Stade A : 3,4-diméthoxy-5-[[(4-méthylphényl) -sulfonyl]oxy]-benzoate de méthyle.

On ajoute en 10 minutes à température ambiante 303 ml de
25 triéthylamine à un mélange agité de 200 g de gallate de méthyle et 2 litres de chlorure de méthylène. Après dissolution on refroidit à 0-5°C puis ajoute en 1 heure à cette température 130 ml de dichlorodiméthylsilane, agite encore 30 minutes à cette température. En maintenant la température à
30 0-5°C on ajoute en 25 minutes 303,2 ml de triéthylamine puis en 15 minutes 227,6 g de chlorure de tosyle. On agite encore une heure à 0-5°C, et ajoute en 10 minutes sous agitation et en laissant évoluer la température jusqu'à 20-22°C, 200 ml d'acide acétique, puis 500 ml d'eau déminéralisée, on agite
35 encore 15 minutes à 20°C. On distille le chlorure de méthylène à volume constant (3,3 l) sous pression réduite en remplaçant par de l'eau déminéralisée, on agite 2 heures à 20°C, essore, lave avec de l'eau déminéralisée pour obtenir

523 g (poids humide) de 3,4-dihydroxy-5-[[[(4-méthylphényl)-sulfonyl]oxy]-benzoate de méthyle (3-tosylgallate de méthyle). Le produit humide obtenu est repris par 2,17 l de soude (2N) et 2,17 l de chlorure de méthylène. On agite à 20°C jusqu'à dissolution puis ajoute à 20°C, 18 g de bromure de tétrabutylammonium puis, en 15 minutes à 20°C, 237 ml de sulfate diméthylque. Le milieu réactionnel est agité 1,5 heure à 20-22°C. On ajoute, à 20-22°C, 78 ml de triéthylamine et agite une nuit à 20-22°C, puis décante et lave avec 400 ml d'eau déminéralisée et ajoute 20 ml d'acide acétique pur à la phase organique agite 15 minutes, ajoute 400 ml d'eau déminéralisée, puis décante. On concentre à sec les phases organiques réunies, d'abord à pression atmosphérique puis sous pression réduite à 40 mm Hg et 60°C extérieur. On entraîne avec 400 ml de méthanol puis, reprend l'extrait sec obtenu avec 600 ml de méthanol chauffe au reflux jusqu'à dissolution totale du produit, puis refroidit à 0-5°C agite une heure à cette température. On essore et lave par deux fois avec 200 ml de méthanol à -10°C et sèche à 40°C sous pression réduite on recueille ainsi 330,4 g de : 3,4-diméthoxy-5-[[[(4-méthylphényl)-sulfonyl]oxy]-benzoate de méthyle. Le produit brut est purifié par recristallisation dans 330 ml de toluène. Après 2 heures d'agitation à -10°C on essore, lave par deux fois 82 ml de toluène refroidi à -15°C et sèche sous pression réduite à 40°C pour obtenir 230,3 g du produit purifié recherché.

Stade B : acide 3,4-diméthoxy 5-[[[(4-méthylphényl)-sulfonyl]oxy]-cinnamique

a) On refroidit à 0°C, 600 ml de toluène et ajoute 202 ml d'une solution de Vitride® à 70 % dans le toluène à 0°C et ajoute en une heure 67,6 ml de morpholine à 0-2°C, on laisse remonter la température jusqu'à 18°C. On utilise la solution ainsi obtenue immédiatement pour l'étape suivante.

b) On agite 10 minutes à 20-22°C, 200 g de 3,4-diméthoxy-5-[[[(4-méthylphényl)-sulfonyl]oxy]-benzoate de méthyle obtenu au stade A et 1400 ml de toluène jusqu'à dissolution totale. On ajoute en une heure à 10°C la solution du réactif obtenue ci-dessus. On agite encore une heure en laissant la tempéra-

ture remonter à 18°C.

On introduit en une heure, à 10°C, une solution refroidie à 10°C de 200 ml d'acide sulfurique concentré et 1000 ml d'eau déminéralisée. On agite 16 heures à 20°C puis décante la
5 phase organique, lave par 5 x 200 ml d'eau déminéralisée, sèche, filtre et lave par 3 x 100 ml de chlorure de méthylène. La solution d'aldéhyde intermédiaire ainsi obtenue est utilisée telle quelle à l'étape suivante.

c) On chauffe 16 heures à 70°C ± 2°C (en éliminant, à pression ordinaire, le chlorure de méthylène) la solution d'aldé-
10 hyde intermédiaire obtenue ci-dessus, 200 ml de 2-picoline, 120 g d'acide malonique et 20 ml de pipéridine.

On refroidit à 20-22°C, et en maintenant cette température on ajoute en 15 minutes une solution de 200 ml d'acide chlorhy-
15 drique concentré et 400 ml d'eau déminéralisée. On agite 2 heures à 20-22°C, puis refroidit à 0°C, essore les cristaux formés, lave à l'eau déminéralisée, sèche sous pression réduite à 40°C pour obtenir 171,7 g de l'acide 3,4-diméthoxy

20 PREPARATION 3 : 9,10-diméthoxy-8-hydroxy-2,3,5,6-tétrahydro-benz[e]azulen-4(1H)-one

Stade A : 9,10-dihydroxy-8-[[[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy]-2,3,5,6-tétrahydro-benz[e]azulèn-4(1H)-one

On agite pendant 1 heure 30 à 20°C ± 2°C, 30 g de
25 2,3,5,6-tétrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one obtenu selon la préparation 1 ou 1bis, 300 ml de tétrahydrofuranne, 60 ml de triéthylamine et 12,9 ml de triméthylborate. On ajoute 30 g de chlorure de tosyle et agite 16 heures à 20°C ± 2°C puis en 10 minutes à 20°C ± 2°C verse le milieu
30 réactionnel sur un mélange agité de 900 ml d'eau déminéralisée et 150 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis on ajoute 90 ml de tétrahydrofuranne et 60 ml de chlorure de méthylène. On agite la solution obtenue une heure à 20°C, puis introduit 150 ml de chlorure de méthylène et agite
35 encore 15 minutes, décante et réextrait par 2 x 75 ml de chlorure de méthylène. Les phases organiques réunies sont lavées avec 4 x 150 ml d'eau déminéralisée et réextraites par 75 ml de chlorure de méthylène, après concentration sous

pression réduite de 20 mbars jusqu'à refus de distillation à 50°C pour obtenir 47,6 g du produit recherché.

Stade B : 9,10-diméthoxy-8-[[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy]-2,3,5,6-tétrahydro-benz[e]azulèn-4(1H)-one

5 On agite 16 heures à 20°C, 47,6 g du produit obtenu ci-dessus, 300 ml de chlorure de méthylène, 300 ml de soude (2N), 0,6 g du bromure de tétrabutylammonium et 30 ml de sulfate diméthylique. On introduit alors 30 ml de triéthylamine afin de détruire l'excès de sulfate diméthylique, le milieu réactionnel est agité encore une heure à 20°C ± 2°C, puis ajoute 150 ml d'eau déminéralisée agite encore 15 minutes puis décante. La phase aqueuse était réextraite avec 2 x 75 ml de chlorure de méthylène et les phases organiques réunies sont lavées par 3 x 120 ml d'eau déminéralisée puis 120 ml d'acide chlorhydrique N et 3 x 120 ml d'eau déminéralisée, les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de sodium, puis on ajoute en 1 heure 120 g de gel de silice (60 Mesh) à 20°C ± 2°C sous agitation et agite encore une heure à 20°C, filtre, lave avec du chlorure de méthylène et concentre à sec sous pression réduite à 50°C pour obtenir 47,4 g du produit recherché.

On purifie le produit brut par recristallisation dans 390 ml d'éthanol après distillation de 90 ml d'éthanol, on agite 3 heures à 0°C ± 2°C. On essore, lave avec 30 ml d'éthanol à 0°C, puis sèche sous pression réduite à 40°C pour obtenir 41,1 g du produit recherché (P.F. = 129°C).

Stade C : 9,10-diméthoxy 8-hydroxy 2,3,5,6-tétrahydrobenz[e]-azulèn-4(1H)-one

On ajoute 4,5 g de potasse puis 10 ml de triéthylamine dans une suspension comprenant 10 g de 9,10-diméthoxy 8-((4-méthylphényl)sulfonyl)oxy) 2,3,5,6-tétrahydro-benz[e]azulèn-4(1H)-one obtenu comme au stade B et 100 ml de méthanol. On chauffe 1 heure au reflux, acidifie par addition de 20 ml d'acide acétique puis ajoute 20 ml d'eau. On extrait au dichlorométhane, lave à l'eau, évapore le solvant à 40°C sous pression réduite et recueille 5,7 g de produit attendu.

PREPARATION 4 : 2,3,5,6-tétrahydro-8-hydroxy-9-méthoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one et

2,3,5,6-tétrahydro-9-hydroxy-8-méthoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

On opère de manière équivalente à la préparation 2 stades B, C, D, E et F mais à partir d'acide 3-(3,4-diméthoxy-phényl) propionique, et on obtient 1,08 g de produit brut renfermant un mélange de produit monohydroxylé (8-OH/9-OMe et 9-OH/8-OMe) que l'on sépare par chromatographie sur silice en utilisant comme mélange éluant le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3. On obtient ainsi les deux

10 régioisomères suivants :

8-OH/9-OMe 0,494 g R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 6/4)=0,42

8-OMe/9-OH 0,041 g R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 6/4)=0,33

PREPARATION 5 : 2,3,5,6-tétrahydro-8-hydroxy-10-méthoxy-

benz[e]azulen-4(1H)-one et 2,3,5,6-tétrahydro-10-hydroxy-8-

15 méthoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

On opère de manière équivalente à la préparation 2 stades B, C, D, E et F mais à partir d'acide 3-(3,5-diméthoxy-phényl) propionique, et on obtient 1,428 g d'un produit renfermant un mélange des produits monohydroxylés (8-OH/10-OMe et 10-OH/8-OMe) et dihydroxylés (8-OH/10-OH), que l'on sépare par chromatographie sur silice en utilisant comme

mélange éluant le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3.

PREPARATION 6 : 2,3,5,6-tétrahydro-9-hydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

25 On opère de manière équivalente à la préparation 2 stades B, C, D, E et F mais à partir de l'acide 3-(4-méthoxyphényl) propionique. La déméthylation s'est opérée avec du tribromure de bore.

(R_f = 0,15 cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3).

30 PREPARATION 7 : 2,3,5,6-tétrahydro-8-hydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

On opère de manière équivalente à la préparation 2 stades B, C, D, E et F mais à partir de 10,0 g d'acide 3-(3-méthoxyphényl) propionique, et on obtient 2,9 g de produit attendu. La déméthylation s'est opérée avec du tribromure de bore.

(R_f = 0,15 dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5).

PREPARATION 8 : Ester méthylique de l'acide (DL)-4-bromo 2-

(phénylméthoxycarbonylamino) butanoïque.

On agite 18 heures à 120°C dans une enceinte close 25 g de bromhydrate de 2-amino 4-butyrolactone dans 200 ml d'acide acétique à 24% d'acide bromhydrique gazeux. On refroidit à 5 température ambiante, ramène à pression atmosphérique, concentre sous pression réduite, reprend le résidu dans 200 ml de méthanol puis fait barboter un courant d'acide chlorhydrique pendant 2 heures en maintenant la température inférieure à 35°C. On évapore le solvant sous pression réduite et 10 obtient l'ester méthylique de l'acide 2-amino 4-bromo butanoïque que l'on reprend dans 250 ml d'acétone et 100 ml d'eau, neutralise à l'aide de soude 2N puis ajoute lentement 35 ml de chloroformiate de benzyle. On agite pendant 48 heures, filtre, extrait à l'acétate d'éthyle, évapore le solvant, 15 chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 7-3) et récupère 27,9 g de produit attendu. F = 90°C.

PREPARATION 9 : Ester méthylique de l'acide 4-bromo 2-(terbutoxycarbonylamino) butanoïque.

20 On agite pendant 48 heures à température ambiante 5,7 g de l'ester méthylique de l'acide 2-amino 4-bromo Butanoïque préparé comme à la préparation 8 dans 120 ml de méthanol avec 24 ml de triéthylamine et 9 g de diterbutyl dicarbonate. On évapore les solvants, reprend le résidu à l'eau et au dichlorométhane, filtre, extrait au dichlorométhane, évapore les 25 solvants, chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-ACOEt-TEA 7-3-0,5) et obtient 1,575 g de produit attendu de rf = 0,52.

PREPARATION 10 : 4-(3-pyrimidinyl) 1H-imidazol 1-propanol.

30 On mélange 505 mg d'éthylate de sodium dans 12,5 ml de diméthylformamide, ajoute 1 g de 3-(1H-imidazol-4-yl) pyridine puis 0,64 ml de chloropropanol et agite 16 heures à 55°C. On évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu (éluant : CH₂Cl₂-MeOH 98-2) et récupère 35 1,015 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl₃)

OH 3626 cm⁻¹ + associé

hétérocycle 1601, 1578, 1551, 1499 cm⁻¹

PREPARATION 11 : Hydrazone de hexahydro-2H-1,3-diazepin-2-one.

On chauffe à 65°-70°C pendant 1 heure une suspension comprenant 3,3 g de nitroguanidine, 7 ml d'eau, 3,47 g de potasse et 5 g de dichlorhydrate de diamine; On ajoute 10,5 g de zinc, agite 30 minutes à température ambiante, puis ajoute 2 ml d'acide acétique, chauffe 1 heure à 40°C, filtre, ajoute 3 g de chlorure d'ammonium puis 4 g de bicarbonate de sodium. On extrait au dichlorométhane, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 8-4-2) et récupère 1,650 g de produit attendu.

PREPARATION 12 : Monobromhydrate de 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro 2-(propylthio) 1H-benzimidazole.

On chauffe au reflux jusqu'à complète dissolution 1 g de octahydro 2H-benzimidazol-2-thione et 1,3 ml de bromopropane dans 20 ml d'éthanol. On évapore le solvant sous pression réduite, reprend le résidu dans un minimum de dichlorométhane, ajoute de l'éther isopropylique, évapore les solvants sous pression réduite, recristallise dans l'éther isopropylique, essore et sèche le produit attendu avec un rendement de 95%. F = 136°C.

EXEMPLE 1 : Acide 7-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-hepta-25 noïque

Stade A : Ester méthylique de l'acide 7-(4-oxo)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-hepta-noïque

On agite à 40°C pendant 4 heures une suspension renfermant 0,684 g de 2,3,5,6-tétrahydro-8-hydroxy-9,10-diméthoxybenz[e]azulen-4(1H)-one (préparation 3), 12 ml de diméthylformamide (DMF), 12 ml de tétrahydrofuranne (THF), 0,7 g de carbonate de potassium et 0,835 g de 7-bromo oenanthate de méthyl. Après évaporation sous pression réduite le produit brut est chromatographié sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène (CH_2Cl_2)/acétone 95/5. On obtient ainsi 1,000 g de produit purifié sous la forme d'une huile jaune. Rf CH_2Cl_2 /acétone 95/5 : 0,5

IR (CHCl_3)

C=O 1732 cm^{-1}

OMe 1438 cm^{-1}

cétone conjuguée 1641 cm^{-1}

5 C=C 1592 cm^{-1} , 1557 cm^{-1} , 1492 cm^{-1}

+ aromatique

Stade B : Ester méthylique de l'acide 7-((4-(((amino)imino-méthyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-benz(e)azulen-8-yl)oxy)-heptanoïque

10 On agite 48 heures à température ambiante une suspension de 0,5 g du produit du stade A précédent, 5 ml d'éthanol et 0,330 g de chlorhydrate d'amino guanidine, évapore le solvant sous pression réduite, et purifie le produit brut par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange

15 CH_2Cl_2 /méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4. On obtient ainsi 0,466 g de produit purifié sous la forme d'une mousse blanche.

Rf CH_2Cl_2 /méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4 : 0,8

IR (Nujol)

20 NH/NH₂ 3495 cm^{-1} , 3155 cm^{-1} + associés

C=O 1731 cm^{-1}

C=N 1674 cm^{-1}

C=C 1625 cm^{-1}

aromatique 1595 cm^{-1} (F)

25 NH/NH₂ 1534 cm^{-1} , 1491 cm^{-1}

Stade C : Acide 7-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-heptanoïque

30 On agite pendant 3 heures à température ambiante la solution renfermant 0,44 g du produit obtenu au stade précédent, 5 ml d'éthanol et 2 ml de soude 1N, puis on neutralise avec 2 ml d'acide chlorhydrique 1N. Après évaporation sous pression réduite, on purifie le produit brut par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange CH_2Cl_2 /méthanol

35 (MeOH)/ammoniaque 80/20/4. On obtient ainsi 0,192 g de produit purifié recristallisé dans le méthanol.

Rf CH_2Cl_2 /méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4 : 0,17

RMN (D_2O + 1 goutte de soude 1N)

3,92 t1 2H CH₂-O
 2,17 t 2H CH₂-COOH
 1,34 m 4H
 1,55 m 2H CH₂ centraux + CH₂-C=
 5 1,70 m 4H
 2,50 à 2,90 m 8H
 6,62 s 1H H₇ aromatique
 3,64 s 3H OCH₃
 3,73 s 3H OCH₃

10 Microanalyse

% calculé C 62,86 H 7,47 N 12,21
 % trouvé C 62,9 H 7,5 N 12,1

En opérant de manière équivalente à l'exemple 1 stades A, B et C, à partir de 2,3,5,6-tétrahydro-8-hydroxy-9,10-
 15 diméthoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (préparation 3), mais avec des groupements alkylants et des groupements G-NH₂ différents, on a préparé les produits de formule (I) suivants :

EXEMPLE 2 : Acide 4-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-buta-
 20 noïque

EXEMPLE 3 : Acide 4-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-penta-
 noïque

EXEMPLE 4 : Acide 5-((4-(((amino)carbonyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-penta-
 25 noïque

EXEMPLE 5 : Acide 6-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-hexa-
 noïque

30 EXEMPLE 6 : Acide 5-(9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-8-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoïque

EXEMPLE 7 : Acide 5-((4-(((amino)thiocarbonyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-

35 pentanoïque

EXEMPLE 8 : Acide 6-(4((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-hexanoïque

EXEMPLE 9 : Acide 5-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-3,3-diméthyl-4-oxo-pentanoïque

EXEMPLE 10 : Acide 5-(4((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-3,3-diméthyl-4-oxo-pentanoïque

EXEMPLE 11 : Acide 4-(4((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoïque

10 EXEMPLE 12 : Acide 4-((9,10-diméthoxy-4-((1,4,5,6-tétrahydro-2-pyrimidinyl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoïque

EXEMPLE 13 : Acide 2-(4((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-éthanoïque

EXEMPLE 14 : Acide 3-(4((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-propanoïque

Exemple	Pdt de départ	Produit alkylant	G-NH ₂	Rf. (1)
2	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,12
3	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,12
5 4	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=O)-NH ₂ .HCl	0,18
5 5	P3	Br-(CH ₂) ₅ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,17
6	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,27
7	P3	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=S)-NH ₂ .HCl	0,25
8	P3	Br-(CH ₂) ₅ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,6
10 9	P3	BrCH ₂ C(O)C(Me) ₂ -CH ₂ CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,3
10 10	P3	BrCH ₂ C(O)C(Me) ₂ -CH ₂ CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,5
11	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,3
12	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,63
13	P3	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,3
15 14	P3	Br-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-  .HBr	0,22

(1) dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4

EXEMPLE 15 : Chlorhydrate de l'acide 5-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-8-yl)oxy)-pentanoïque

On mélange 86 mg du produit de l'exemple 3 avec 2 ml d'eau et 4 l d'acide chlorhydrique 0,1N puis après quelques minutes, lyophilise le milieu. On obtient 91 mg de sel attendu.

EXEMPLE 16 : Acide 4-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-8,9-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulenyl)oxy)-

10 butanoïque

EXEMPLE 17 : Acide 5-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-8,9-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulenyl)oxy)-pentanoïque

On opère comme à l'exemple 1 stades A, B et C, mais à partir de 2,3,5,6-tétrahydro-10-hydroxy-8,9-diméthoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (préparation 2).

Exem- ple	Pdt de départ	produit alkylant	G-NH ₂	Rf.
16	(II) _A	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,07
17	(II) _A	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,07

EXEMPLE 18 : Acide 4-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-8,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoïque

EXEMPLE 19 : Acide 5-((4-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-8,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulenyl)oxy)-

30 pentanoïque

On opère comme à l'exemple 1 stades A, B et C, mais à partir de 2,3,5,6-tétrahydro-9-hydroxy-8,10-diméthoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one.

Exem- ple	Pdt de départ	produit alkylant	G-NH ₂	Rf.
18	(II) E1	Br-(CH ₂) ₃ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,10
19	(II) E1	Br-(CH ₂) ₄ -CO ₂ Et	H ₂ N-NH-C(=NH)-NH ₂ .HCl	0,07

5

EXEMPLE 20 : Acide 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulenyl)oxy)-butanoïque

Stade A : Ester éthylique de l'acide 4-(4-oxo)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-9-yl)oxy)-butanoïque

On agite à température ambiante pendant une nuit une suspension renfermant 0,6 g de 2,3,5,6-tétrahydro-9-hydroxybenz[e]azulen-4(1H)-one (préparation 6), 12 ml de diméthylformamide (DMF), 12 ml de tétrahydrofuranne (THF), 0,7 g de carbonate de potassium et 0,7 ml de bromobutyrate d'éthyle. Après évaporation sous pression réduite le produit brut est chromatographié sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène (dichlorométhane/acétone 95/5). On obtient ainsi 0,608 mg de produit purifié sous la forme d'une huile jaune.

IR (CHCl₃)

C=O 1728cm⁻¹

cétone conj. 1641 cm⁻¹

C=C aromatiques 1610 cm⁻¹, 1590 cm⁻¹, 1569 cm⁻¹, 1499 cm⁻¹

Stade B : Ester éthylique de l'acide 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazolin-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-9-yl)oxy)-butanoïque

On agite 24 heures au reflux 608 mg du produit du stade A précédent, 10 ml de butanol et 600 mg de bromhydrate d'amino guanidine cyclique suivant : le (4,5-dihydro-1H-imidazolin-2-yl)-hydrazine, évapore le solvant sous pression réduite, et purifie le produit brut par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4. On obtient ainsi 0,604 g de produit attendu.

IR (CHCl₃)

=C-NH- 3451 cm⁻¹

C=O 1728 cm⁻¹ (ester)

C=N + C=C + aromatiques : 1627 cm^{-1} (F), 1568 cm^{-1} ,
 1548 cm^{-1} , 1497 cm^{-1} , 1488 cm^{-1}

Stade C : Acide 7-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-
 1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-9-yl)oxy)-butanoïque.

5 On agite pendant 4 heures à température ambiante la
 solution renfermant 0,604 g du produit obtenu au stade précé-
 dent, 8 ml d'éthanol, 5 ml de tétrahydrofurane et 2 ml de
 soude 2N, puis on neutralise avec 2 ml d'acide chlorhydrique.
 Après évaporation sous pression réduite, on purifie le pro-
 10 duit brut par chromatographie sur silice en éluant avec un
 mélange dichlorométhane (CH_2Cl_2)/méthanol (MeOH)/ammoniaque
 80/20/4. On obtient ainsi 0,298 g de produit purifié recris-
 tallisé dans le méthanol.

Rf (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4) : 0,2

15 RMN (D_2O + 1 goutte de soude 1N)

1,71 (l) 2H	O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CO
1,96 (m) 2H	CH ₂ en 2 (cyclopentène)
2,30 (t) 2H	CH ₂ -CO
2,50 à 2,75 8H	CH ₂ -C=
20 3,45 (sl) 4H	CH ₂ -N=
3,89 (tl) 2H	Ph-O-CH ₂ -C
6,70 (m) 2H	H ₁₀ et H ₈
7,00 (d, J=8)	H ₇

EXEMPLE 21 : Acide 4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)
 25 hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl)oxy)-buta-
 noïque

On opère comme à l'exemple 20 mais à partir de 0,856 g
 de 2,3,5,6-tétrahydro-8-hydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one
 (préparation 7) et on obtient 0,299 g de produit attendu.

30 Rf (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4) : 0,27

EXEMPLE 22 : Acide 5-((8-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-
 6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-
 yl)oxy)-pentanoïque

Stade A : Ester éthylique de l'acide 5-(((4-oxo)-9,10-
 35 dihydroxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenz(e)azulen-9-yl)oxy)-penta-
 noïque

1) protection

A une solution, sous atmosphère inerte, de 10 g de

2,3,5,6-tétrahydro-8,9,10-trihydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (préparation 1) dans 100 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 4,42 ml de triméthoxyborate et 20,4 ml de triéthylamine en maintenant la température entre 37 et 39°C, puis agite à 5 température ambiante pendant 3 heures.

2) alkylation et déprotection

On ajoute ensuite 9,7 ml de bromo-5valérate d'éthyle, 100 ml de diméthylformamide et 8,4 g de carbonate de potassium et agite 2 jours à 60°C. Le mélange réactionnel est 10 ensuite traité avec 120 ml d'eau et 50 ml d'acide chlorhydrique concentré 36N, on agite pendant 1 heure rajoute de l'acétate d'éthyle, sépare les phases organiques et aqueuses. La phase organique est ensuite lavée, séchée et évaporée sous pression réduite. On obtient un produit brut que l'on purifie 15 par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 70/30. On obtient 5,2 g de produit pur attendu.

Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) = 0,82

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 70/30) = 0,23

20 Stade B : Ester éthylique de l'acide 5-(((8-oxo)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy))-pentanoïque

On mélange, sous atmosphère inerte, à 60°C pendant 1 heure, 2,5 g du produit obtenu au stade précédent, 17 ml de 25 diméthylformamide, 3,6 g de CsF et 1,4 ml de dibromométhane. Après filtration et rinçage au méthanol, on évapore sous pression réduite et purifie le produit brut par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 85/15. On obtient 1,73 g de produit pur attendu.

30 (F= 118°C)

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20) = 0,25

Stade C : Ester éthylique de l'acide 5-(((8-(((amino)imino-méthyl)hydrazono)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy))-pentanoïque

35 On mélange 1 nuit à 120°C 551 mg du produit obtenu au stade précédent et 467 mg de chlorhydrate d'aminoguanidine, puis on purifie par chromatographie en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4. On obtient

174 mg du produit attendu.

Rf (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4) 0,98

Stade D : Acide 5-((8-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoïque

On mélange à température ambiante pendant 1 heure 30, 274 mg du produit obtenu au stade précédent et 1,86 ml de soude 1N, neutralise ensuite par une solution d'acide chlorhydrique 1N, et évapore sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie en éluant avec le mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4. On obtient 141 mg du produit attendu.

Rf (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4) 0,23

RMN (DMSO)

15	1,55 à 1,9 (m) 4H	O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CO
	1,55 à 1,9 (m) 2H	CH ₂ en 2 (cyclopentène)
	2,26 (t) 2H	CH ₂ -CO
	2,65 à 3,00 (m) 8H	CH ₂ -C=
	4,07 (t) 2H	O-CH ₂ -CH ₂ -
20	5,95 (s) 2H	-O-CH ₂ -O
	6,61 (m) 1H	H ₈
	H mobiles (m, large)	NH-C(=NH)-NH ₂

EXEMPLE 23 : Acide 5-((8-(((amino)iminométhyl)hydrazono)-2,2-diphényl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azuleno(4,5-e)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoïque

On opère comme à l'exemple précédent, à partir de 374 mg du produit obtenu au stade A de l'exemple précédent et 0,19 ml de diphényldichlorométhane. On obtient 198 mg de produit attendu.

30 Rf (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 80/20/4) = 0,17

EXEMPLE 24 : O-[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-homoserine.

Stade A : Ester méthylique de la O-[(4-oxo)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-homoserine.

On agite 1 nuit à température ambiante 0,6 g de 2,3,5,6-tétrahydro-8-hydroxy-9,10-diméthoxy-benz[e]azulen-4(1H)-one

(préparation 3), 10 ml de diméthylformamide, 10 ml de tétrahydrofurane, 1 g de carbonate de potassium et 0,867 g d'ester méthylique de l'acide (DL)-4-bromo-2-(phénylméthoxy-carbonylamino) butanoïque préparé comme à la préparation 8.

5 Après évaporation sous pression réduite le produit brut est chromatographié sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène (CH_2Cl_2)/acétone 95/5. On obtient ainsi 1,166 g de produit purifié sous la forme d'une huile jaune.

IR (CHCl_3)

10 C=O 1740 cm^{-1} (ép.), 1721 cm^{-1}

cétone conj. 1642 cm^{-1}

C=C aromatiques 1593 cm^{-1} , 1559 cm^{-1} , 1508 cm^{-1} , 1493 cm^{-1}

Stade B : Ester méthylique de la O-[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-

15 hexahydro-8-benz(e)azulenyl]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-homoserine.

On agite 24 heures à 120°C , 539 mg du produit du stade A précédent, 15 ml de butanol et 600 mg de bromhydrate d'aminoguanidine cyclique suivant : le (4,5-dihydro-1H-imidazol-2-

20 yl)-hydrazine, évapore le solvant sous pression réduite, et purifie le produit brut par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange CH_2Cl_2 /méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4. On obtient ainsi 0,641 g de produit attendu.

IR (CHCl_3)

25 =C-NH- 3451 cm^{-1} + associés

C=O 1740 cm^{-1} (ép.), 1720 cm^{-1} (max)

C=N + C=C + aromatiques + amide II : 1667 cm^{-1} (F), 1606 cm^{-1} , 1508 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} .

Stade C : O-[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-

30 9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-homoserine.

On agite pendant 2 heures à température ambiante la solution renfermant 0,6 g du produit obtenu au stade précédent, 10 ml d'éthanol et 2 ml de soude 2N, puis on neutralise

35 avec 2 ml d'acide chlorhydrique. Après évaporation sous pression réduite, on purifie le produit brut par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange CH_2Cl_2 /méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4. On obtient ainsi

0,349 g de produit purifié recristallisé dans le méthanol.

Rf CH_2Cl_2 /méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4 : 0,37

EXEMPLE 25 : O-[4-[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulenyl]-N-[(phénylméthoxy)-5 carbonyl]-DL-homoserine.

On opère de manière équivalente à l'exemple 24 mais à partir de 0,428 g de 2,3,5,6-tétrahydro-9-hydroxy-benz[e]azulen-4(1H)-one (Préparation 7). On obtient 245 mg de produit attendu.

10 Rf CH_2Cl_2 /méthanol (MeOH)/ammoniaque 80/20/4 : 0,5

EXEMPLE 26 : O-[4-[(1,2,3,4-tétrahydro 6-pyrimidinyl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz[e]azulenyl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

Stade A : monobromhydrate de l'ester méthylique de O-[9,10-15 diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tétrahydro 2-pyrimidinyl) hydrazono] 8-benz(e)azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

On opère comme à l'exemple 24 stade B en utilisant au départ 200 mg du produit obtenu comme à l'exemple 24 stade A
20 dans 2 ml de butanol et 74,5 mg du monobromhydrate de l'hydrazone de tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone et chauffe au reflux pendant 16 heures. On laisse revenir à température ambiante, extrait au dichlorométhane, sèche, évapore le solvant sous pression réduite et obtient 152 mg de produit attendu.

25 **Stade B** : O-[4-[(1,2,3,4-tétrahydro 6-pyrimidinyl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz[e]azulenyl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

On opère comme à l'exemple 24 stade C en utilisant 131 mg de produit obtenu au stade A ci-dessus en solution dans 1,3
30 ml d'éthanol et 0,43 ml de soude N. On neutralise par addition d'acide chlorhydrique N, évapore le solvant, filtre, sèche 78 mg de produit attendu. F = 172°C.

Spectre RMN (CDCl_3)

1,90 (m) (2H)	CH_2 en 9
35 2,03 (m)	CH_2 central
2,36 (m) (2H)	
2,60 à 3,00 (8H)	les $=\text{C}-\text{CH}_2$
3,48 (ml) (4H)	les $=\text{N}-\text{CH}_2$

3,77 (s) 3,78 (s) (9H)	les =C-OMe
4,01 (m) (1H) 4,17	Φ -O-CH ₂
4,67 (p)	=C-CH-N-C=
5,14 (sl)	COO-CH ₂ - Φ
5 6,13 (d)	=C-NH-CH
6,49 (sl)	H ₄
~7,36 (m) (5H)	Φ -C

EXEMPLE 27 : Ester (2,3-dihydroxypropylique) de 0-(9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6,-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tétrahydro 2-pyrimidinyl) hydrazono]-8-benz(e)azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

Stade A : Ester [(2,2-diméthyl 1,3-dioxolan-4-yl) méthylique] de 0-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tétrahydro-2-pyrimidinyl) hydrazono] 8-benz(e)azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

On refroidit à 0°C 0,3 g de produit préparé comme à l'exemple 26 dans 1 ml de diméthylformamide et 1 ml de dichlorométhane, 96 mg de 1-(3-diméthylaminopropyl) 3-éthylcarbodiimide chlorhydrate et 68 mg de 1-hydroxy benzotriazole hydrate. On agite 30 minutes à température ambiante, introduit 0,06 ml de solketal et poursuit l'agitation pendant 3 heures et demie. On dilue le milieu réactionnel par de l'eau, extrait au dichlorométhane et récupère 0,6 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant : CHCl₂-MeOH 90-10). On obtient 0,352 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl₃)

NH	3400 cm ⁻¹
C=O	1745 (ep), 1719 cm ⁻¹
C=N, C=C	}
30 aromatique, amide II	} 1672 (F), 1645, 1597, 1565 (f), 1507, 1492 cm ⁻¹

Stade B : Ester (2,3-dihydroxypropylique) de 0-(9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6,-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tétrahydro 2-pyrimidinyl) hydrazono]-8-benz(e)azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

On agite 6 heures à température ambiante 0,320 g de produit obtenu au stade A dans 3 ml d'éthanol et 1 ml d'acide chlorhydrique 2N. Après évaporation des solvants et chromato-

graphie sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 80-20-4), on obtient 0,112 g de produit attendu.

Spectre RMN (CDCl_3)

	1,88 (m) (2H)	}	
5	1,98	}	CH_2 centraux et CH_2 en 9
	2,36	}	
	2,60 à 3,10 (8H)		$=\text{C}-\text{CH}_2$
	3,43 (m) (4H)		$=\text{N}-\text{N}-\text{CH}_2$
	3,79 (s)	}	
10	3,81	}	Φ -OMe
	3,60 à 3,90		$\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}$
	4,00 à 4,30	}	$\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}$
		}	$\Phi-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$
	4,64 (m) (1H)		$=\text{C}-\text{CH}-\text{N}-\text{C}=\text{C}$
15	5,13 (s)		$\text{COO}-\text{CH}_2-\Phi$
	6,53 (s)		H_4
	7,20 à 7,38		les Φ -C

EXEMPLE 28 : O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazone] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulényl] N-

20 [(8-quinoléinyl) sulfonyl] DL-homoserine.

Stade A : Ester méthylique de O-(9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-oxo 8-benz(e)azulényl) N-[(1,1-diméthyléthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

On agite à température ambiante pendant 65 heures, 4,1 g de produit préparé comme à la préparation 3 et 5 g de l'ester préparé comme à la préparation 9 dans 50 ml de diméthylformamide et 50 ml de tétrahydrofurane en présence de 5 g de carbonate de potassium et de diméthylaminopyridine. On évapore le solvant sous pression réduite, purifie le résidu par chromatographie sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -acétone 95-5) et récupère 7,3 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl_3)

	$=\text{C}-\text{NH}$	3430 cm^{-1}
	$\text{C}=\text{O}$	1744 cm^{-1} (ester méthylique)
35		1710 cm^{-1} (NH-BOC)
		1648 cm^{-1} (cétone conjuguée)

aromatique + amide II 1593, 1559, 1493 cm^{-1}

Stade B : Monochlorhydrate de l'ester méthylique de O-(9,10-

diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-oxo 8-benz(e)azulényl) DL-homoserine.

On ajoute à 3 reprises 10 ml d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle à 6 g de produit préparé au stade A dans 10 5 ml d'acétate d'éthyle puis agite 16 heures à température ambiante. On évapore le solvant sous pression réduite et obtient 0,656 g de produit attendu que l'on utilise tel quel au stade suivant.

Stade C : O-(9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-oxo 8- 10 benz(e)azulényl) N-[(8-quinoléinyl) sulfonyl] DL-homoserine.

On reprend 0,656 g du produit obtenu ci-dessus dans 5 ml de dichlorométhane, ajoute 1 ml de triéthylamine et 0,638 g de 8-chlorosulfonyl quinoléine et agite 2 heures à température ambiante. Après évaporation des solvants sous pression 15 réduite et chromatographie sur silice (éluant : CHCl_2 -MeOH 95-5), on récupère 0,956 g de produit attendu.

Stade D : ester méthylique de O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol- 2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8- benz(e)azulényl] N-[(8-quinoléinyl) sulfonyl] DL-homoserine.

20 On agite 16 heures à 120°C, 0,9 g du produit du stade A précédent, 5 ml de butanol et 0,6 g de bromhydrate d'aminoguanidine cyclique suivant : le (4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazine, évapore le solvant sous pression réduite et obtient 0,786 g de produit attendu utilisé tel quel pour le 25 stade suivant.

Stade E : O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulenyl] N-[(8-quinoléinyl) sulfonyl] DL-homoserine.

On agite pendant 2 heures à température ambiante la 30 solution renfermant 0,786 g du produit obtenu au stade précédent, 5 ml de méthanol et 2 ml de soude 2N, puis on neutralise avec 2 ml d'acide chlorhydrique 2N et agite pendant 10 minutes. Après évaporation sous pression réduite, on purifie le produit brut par chromatographie sur silice en éluant avec 35 un mélange CH_2Cl_2 -méthanol-ammoniaque 80-20-4. On obtient 0,438 g de produit attendu après recristallisation dans le méthanol.

Rf = 0,40 (CHCl_2 -MeOH- NH_4OH 80-20-4).

Spectre RMN (DMSO)

1,81 (sl)	CH ₂ en 9
2,40 à 3,20	les =C-CH ₂
3,35 (l)	les =N-CH ₂
5 3,55 (sl)	les =C-OMe
6,63 (sl)	H ₄
7,58 (dd)	H' ₃
7,67 (t)	H' ₆
8,19 (d), 8,29 (d)	H' ₅ et H' ₇
10 8,45 (d)	H ₄
8,90 (d)	H ₂
7,31 (sl)	}
7,97	} H mobiles
10,40 (f)	}
15 12,62	}

EXEMPLE 29 : Monochlorhydrate de O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulényl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy] carbonyl] DL-homoserine.

20 **Stade A** : 4-[[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-oxo 8-benz(e)azylényl] oxy] 2-isocyanato butanoate de méthyle.

On agite 10 minutes à 0°C 450 mg de l'amine obtenue au stade B de l'exemple 28 dans 10,2 ml d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et 10,2 ml de dichlorométhane. On ajoute dans la phase organique du milieu réactionnel 204 mg de triphosgène en solution dans 2 ml de dichlorométhane, agite 10 minutes, extrait au dichlorométhane, sèche, évapore le solvant sous pression réduite et obtient 430 mg de produit attendu que l'on utilise tel quel au

25

30 stade suivant.

Stade B : O-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-oxo 8-benz(e)azulényl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy] carbonyl] DL-homoserine.

On refroidit à 0°C 430 mg du produit obtenu au stade A

35 dans 20 ml de dichlorométhane et ajoute 414 mg de l'alcool préparé comme à la préparation 10 dans 10 ml de dichlorométhane. On laisse revenir à température ambiante, maintient sous agitation pendant 48 heures, évapore le solvant sous

pression réduite, chromatographie le résidu sur alumine (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH) et récupère 298 mg de produit attendu.

Stade C : monobromhydrate de O-[4[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz-5 (e)azulényl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy] carbonyl] DL-homoserine.

On opère comme à l'exemple 24 stade B en utilisant au départ 277 mg du produit obtenu au stade B ci-dessus et 164 mg du bromhydrate d'aminoguanidine cyclique dans 13 ml de 10 butanol. Après chromatographie sur alumine (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH 95-5), on obtient 289 mg de produit attendu.

Spectre IR (CHCl_3)

C=O 1746 (ep) 1723 (max) cm^{-1}
syst. conjugué }
15 + aromatique } 1668, 1625(F), 1599(ep), 1551, 1509, 1489 cm^{-1}
+ amide II }
OH 3618 cm^{-1}

Stade D : Monochlorhydrate de O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-20 benz(e)azulényl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy] carbonyl] DL-homoserine.

On ajoute 0,3 ml de soude N à 277 mg de produit obtenu au stade C ci-dessus dans 10 ml d'éthanol, agite 30 minutes, ajoute 10 ml d'eau, acidifie le milieu réactionnel jusqu'à 25 pH = 2,5 à l'aide d'acide chlorhydrique N, évapore les solvants sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 40-10-2), évapore le filtrat sous pression réduite, reprend le résidu dans l'éther isopropylique, filtre le précipité, le sèche et recueille 30 126 mg de produit attendu.

Spectre RMN (DMSO)

1,78 (m) (2H)	}	
1,90 à 2,30 (m) (5H)	}	les 3- CH_2
1,60 à 2,90 (m) (8H)		les CH_2 -C=
35 3,53 (sl) ($\approx$ 4H)		N- CH_2 - CH_2 -N
3,69 (s), 3,71 (s)		$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}=\text{O}$
3,90 à 4,20 (m) (7 à 8H)		les CH_2 et CH
6,73 (s)		H_4

7,20 (d, large)	CO-NH-CH-
7,35 (dd)	H' ₅
8,04 (d)	H' ₄
8,37 (dl)	H' ₆
5 8,94 (sl)	H' ₂
7,72 (s), 7,80 (s)	CH=imidazole.

EXEMPLE 30 : Acide 5-[[4-[(4,5-dihydro 4-oxo 1H-imidazol-2-yl) hydrazonol 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulényl] oxy] pentanoïque.

- 10 On mélange à température ambiante 300 mg du produit préparé au stade A de l'exemple 3 dans 6 ml d'éthanol avec 61 mg de bicarbonate de soude et 0,7 ml de bromoacétate d'éthyle. On évapore les solvants, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH₂Cl₂-MeOH 95-5) et obtient 139 mg de
- 15 l'ester éthylique intermédiaire. On mélange pendant 2 heures à température ambiante 110 mg de cet ester dans 1 ml d'éthanol en présence de 0,5 ml de soude 2N. Après neutralisation du milieu réactionnel à l'aide d'acide chlorhydrique 2N, on filtre le précipité formé, le sèche et récupère 44 mg de
- 20 produit attendu.

Spectre RMN (DMSO)

≈ 1,73 (m) (6H)	CH ₂ centraux et CH ₂ en 9
2,30 (t) (2H)	=C-CH ₂ (chaîne)
2,30 à 3,20	=C-CH ₂
25 3,73 (s), 3,75 (s)	Φ-OMe
3,83 (sl)	=C-N-CH ₂ -C=
4,02 (t)	Φ-O-CH ₂
6,76 (s)	H ₄

30 7,20 (sl) (1H)	}	
8,28 (sl) (1H)	}	H mobiles
12,04 (1H)	}	

EXEMPLE 31 : O-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(4,5,6,7-tétrahydro 1H-1,3-diazépin-2-yl) hydrazonol 8-benz(e)-azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

35

On mélange pendant 16 heures à 130°C 1 g du composé préparé à l'exemple 24 stade A dans 5 ml de butanol et 0,9 g d'aminoguanidine cyclique préparé comme à la préparation 11.

On évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH 90-10) et obtient 0,8 g d'ester intermédiaire que l'on agite à température ambiante pendant 1 heure et demie dans 3 ml de méthanol avec 2 ml de soude 2N. Après neutralisation du milieu réactionnel à l'aide d'acide chlorhydrique 2N et évaporation des solvants sous pression réduite, on chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 90-15-2) et récupère 0,22 g de produit attendu.

10 EXEMPLE 32 : O-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(3a,4,5,6,7,7a-hexahydro 1H-benzimidazol-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

On opère comme aux stades B et C de l'exemple 24 en utilisant au départ 200 mg du composé préparé à l'exemple 24 stade A et 176 mg d'amino guanidine cyclique préparé comme à la préparation 12. On récupère 102 mg de l'ester intermédiaire dont on utilise 100 mg pour la réaction de saponification. On obtient 59 mg de produit attendu.

$R_f = 0,24$ (CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 85-15-3).

20 Compositions pharmaceutiques

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- produit de l'exemple 1	50 mg
- Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésium) QS pour un comprimé terminé à	120 mg

Etude pharmacologique des produits de l'invention

1 - Etude par les produits de l'invention du déplacement de la liaison : Vitronectine/récepteur Vitronectine ($\alpha_v\beta_3$)

Protocole :

Des plaques 96 puits MaxiSorp sont coatées une nuit à 4°C, avec 100 μl de Vitronectine humaine (cf Yatohgo et al. Cell., Structure and fraction 13 : 281-292 (1988)) à 2 $\mu\text{g/ml}$, (Dilution en tampon de coating).

Le lendemain, les puits sont vidés et les ligands (Vitronectine) sont ensuite fixés (voir tampon de fixation) pendant 1H à température ambiante sous agitation douce.

Les puits sont lavés six fois (voir tampon de lavage), puis on ajoute par puits et dans cet ordre :

- 40 μ l de tampon d'incubation,
- 10 μ l de la dilution du produit à tester,
- 5 (les produits sont dilués dans un mélange 50/50 de DMSO-H₂O)
- 50 μ l de récepteur $\alpha_v\beta_3$ humain (cf Pytela et al. Methods Enzymol (1987) 144:475) (dilution en tampon d'incubation, à adapter suivant le lot de récepteur et selon le ligand).

Le ligand, le récepteur $\alpha_v\beta_3$ humain et les produits à
10 étudier sont incubés pendant 3 heures à température ambiante sous agitation douce.

Les puits sont à nouveau lavés six fois, puis incubés pendant 2 heures à température ambiante sous agitation douce, en présence de 100 μ l d'anticorps 4B12-HRP, anti-récepteur
15 couplé à une peroxydase (l'anticorps 4B12-HRP est dilué en tampon d'incubation. La dilution est à adapter suivant le lot de récepteur).

Les puits sont ensuite lavés six fois avant la mesure de liaison ligand-récepteur faite par l'intermédiaire d'un kit
20 révélateur de peroxydase (TMB Microwell Peroxidase Substrate System Kirkegaard : Réf. cat. 50-76-00).

Ce kit contient un flacon A de substrat (3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine à 0,4 g/l) et un flacon B (H₂O₂ à 0,02 % en tampon Citrate/Acide citrique). Extemporaneément, un volume
25 de A est mélangé à un volume de B, puis le mélange réactionnel est distribué à raison de 100 μ l/puits. La réaction enzymatique se développe en 12' pour Vitronectine/ $\alpha_v\beta_3$, puis son évolution est stoppée par l'addition de 100 μ l d'acide phosphorique 1M.

30 La densité optique est mesurée à 450 nm.

Tampons :

- tampon de coating : Carbonate 0,05 M, NaOH pH 9,6
- tampon de fixation : PBS contenant 0,5 % de BSA (pH 7,4)
- tampon de lavage : PBS contenant 0,05 % de Tween 20
- 35 (pH 7,4)
- tampon d'incubation :
 - . 50 mM TRIS pH 7,4
 - . 0,5 % BSA

- . 0,05 % Tween 20
- . 1 mM MnCl_2
- . 50 μM CaCl_2
- . 50 μM MgCl_2
- 5 . 100 mM NaCl .

Expression des résultats :

On trace la courbe suivante : le pourcentage de liaison de la vitronectine humaine en fonction du logarithme de la concentration de chaque produit testé.

- 10 Pour chaque produit on détermine l' IC_{50} suivant la formule suivante :

$$\text{IC}_{50} = (\text{BO} + \text{Bmin})/2$$

BO = Maximum de liaison en l'absence de tout produit

- 15 Bmin = Minimum de liaison en présence de la concentration la plus élevée de produit.

2 - Test du calvarium de souris

Principe

- 20 Injection d'une dose traceuse de ^{45}Ca (CaCl_2) à des souris femelles en gestation afin d'étudier la résorption osseuse en mesurant la libération de ^{45}Ca à partir des calottes crâniennes des nouveaux-nés.

But

Détermination de l'activité d'une molécule sur la résorption osseuse, étude ex-vivo.

25 Produits

- 1) Produit à tester :

Véhicule : DMSO, H₂O/BSA (0,1 %)

Dose : Variables (10 μM en screening).

- 2) Produits de référence :

- 30 Echistatine (réf. H-9010-BACHEM)

Véhicule : H₂O/BSA

Dose : 10 μM .

- 3) Traceur radioactif :

^{45}Ca sous forme de solution aqueuse de CaCl_2 -réf. CES3

- 35 AMERSHAM ou NEZ-013 NEN.

Véhicule : Sérum physiologique

Dose : 25 μCi /souris/0,4 ml

Milieu de culture

CMRL 1066 avec rouge de phénol (réf. 041-01535 M/GIBCO) supplémenté par 0,1 % BSA et de la pénicilline/streptomycine.
Méthode

- 1) Injection de ^{45}Ca aux souris gestantes (OF1, souche :
5 Swiss)
 - a) Préparation de la solution marquée :
190 μl de la solution mère de calcium à 2 mCi/ml est ajoutée à 6 ml de sérum physiologique.
 - b) Injection :
- 10 Au 17ème jour de gestation les souris reçoivent 400 μl de cette solution par voie intraveineuse soit 25 μCi /souris.
 - 2) Prélèvement du tissu (calotte crânienne (calvarium))
Six jours après leur naissance les nouveaux-nés sont décapités, puis la tête est récupérée, et la peau incisée de
15 la nuque au front. La calotte crânienne est prélevée par découpage aux ciseaux et à l'aide d'un emporte-pièce, deux demi-calvaria exactement identiques (un à gauche et un à droite) sont sectionnés dans les os pariétaux. L'un servira de témoin, l'autre sera utilisé pour tester le produit à étu-
20 dier.
 - 3) Phase de "rinçage"
Chaque demi calvarium est déposé dans un puits d'une plaque 24 puits, contenant 1 ml de milieu, sur un support de polyéthylène et nylex 100 μm , afin d'éviter tout contact avec
25 le fond du puits.
Après 24 heures, les supports polyéthylène portant les calvaria sont transférés dans des nouvelles plaques 24 puits contenant 1 ml de milieu frais et les produits à tester ou leurs solvants. 200 μl de milieu des premières plaques sont
30 prélevés dans chaque puits et un premier comptage de la radioactivité est effectué (valeur A).
Ce changement de milieu permet d'éliminer tout le stress mécanique lié au prélèvement.
 - 4) Phase de "résorption"
- 35 48 heures après la mise en contact des tissus avec les produits étudiés, 200 μl de milieu sont prélevés dans chaque puits et comptés (valeur B), de façon à déterminer la quantité de ^{45}Ca libérée dans le milieu pendant la phase dite de

résorption.

Le calvarium est alors totalement déminéralisé dans 1 ml d'acide trichloracétique 5 % et après digestion, 200 µl sont également prélevés et comptés de façon à déterminer la quantité de calcium restant dans l'os (valeur C).

Expression des résultats

On calcul un % de résorption osseuse pour chaque demi-calvarium (chaque puits) de la façon suivante :

$$\% \text{ résorption osseuse} = \text{dpm B} / \text{dpm (A+B+C)} \times 100$$

10

La somme des dpm A+B+C représente la quantité de ^{45}Ca incorporé dans chaque pièce osseuse le jour du prélèvement.

Pour mesurer l'effet d'un produit on fait pour chaque point le rapport du pourcentage de résorption osseuse du puits traité et du puits témoin correspondant. La valeur trouvée appelée indice de résorption est comprise entre 0 et 1 si le produit inhibe la résorption osseuse et est >1 si le produit la potentialise. On fait alors la moyenne des 6 indices (puisque'il y a 6 points/groupe) de chaque produit ce qui donne un indice/produit. Si on retranche cet indice de la valeur 1, on obtient le pouvoir d'inhibition du produit, que l'on peut exprimer en pourcentage.

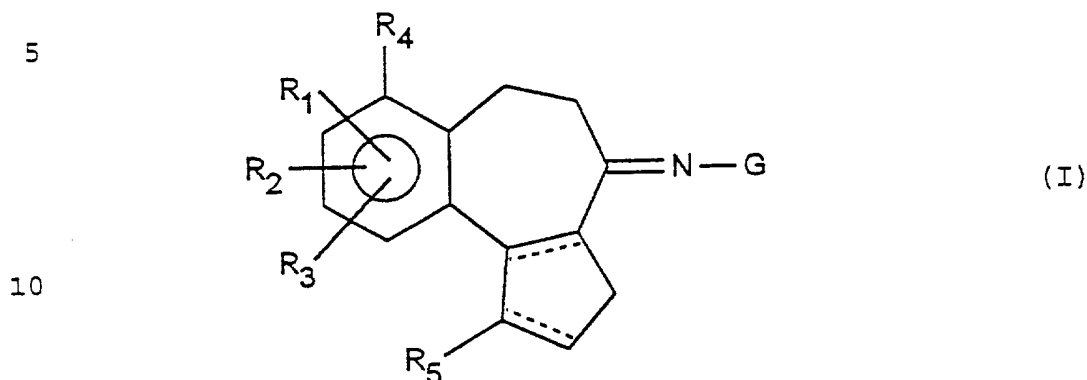
Par ailleurs un test statistique (Student T-test) est effectué en comparant point/point les indices de résorption individuels.

RESULTATS :

5	Exemples	Test de compétition	Calvarien de souris
		binding Vn/VR ($(\alpha_V\beta_3)$ IC ₅₀ en μM	% d'inhibition à 10 μM
	EX. 2	0,45	19
	EX. 3	2,1	-
	EX. 6	0,11	7,5
	EX. 8	2,79	-
10	EX. 10	0,8	8
	EX. 11	0,05	7
	EX. 22	2,36	-
	EX. 12	0,35	12
	EX. 14	0,75	14
15	EX. 24	0,03	18
	EX. 20	0,079	11
	EX. 21	0,037	-
	EX. 25	0,013	26
	EX. 26	0,006	30
20	EX. 27	0,170	39
	EX. 28	0,015	27
	EX. 29	0,028	18
	EX. 31	0,055	20
25	EX. 32	0,035	-

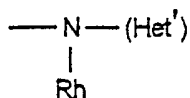
REVENDICATIONS

1) Composés de formule générale (I) :



dans laquelle R_1 représente un groupement $-C\equiv C-[A]-[B]-COR_6$,
 15 $-CH=CH-[A]-[B]-COR_6$, $-(CH_2)_2-[A]-[B]-COR_6$, $-O-[A]-[B]-COR_6$,
 $-CH_2CO-[A]-[B]-COR_6$, $-[A]-$ représentant
 - soit un radical hydrocarboné bivalent dérivé d'une struc-
 ture linéaire ou ramifiée, saturé ou insaturé, comportant de
 1 à 12 atomes de carbone et de 1 à 6 hétéroatomes choisis
 20 parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,
 - soit un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure acycli-
 que, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comportant de 1
 à 12 atomes de carbone,
 $[B]$ représentant un radical phényle, un radical $CH(Z)$, ou une
 25 simple liaison,
 Z représente un atome d'hydrogène, un groupement
 $(D)_{0-6}-NRaRb$, $(D)_{0-6}-NH-SO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-CO_2-Rc$,
 $(D)_{0-6}-NH-CO-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-SO_2-NH-Rc$, $(D)_{0-6}-NH-CO-NH-Rc$,
 $(D)_{0-6}-CO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-SO_2-Rc$, $(D)_{0-6}-CO-Rc$ ou $(D)_{0-6}-Rc$ dans
 30 lesquels $(D)_{0-6}$ est un radical bivalent dérivé d'un hydro-
 carbure acyclique, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé,
 comportant de 0 à 6 atomes de carbone,
 Ra , Rb et Rc représentent un atome d'hydrogène, un radical
 $(CH_2)_{0.3}-Ar$ dans lequel Ar représente un groupement aryle
 35 carbocyclique renfermant de 6 à 18 atomes de carbone, un
 radical $(CH_2)_{0.3}-Het$ dans lequel Het représente un radical
 dérivé d'un hétérocycle aromatique ou non aromatique, saturé
 ou non saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 1

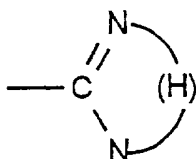
- à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, un radical $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Alk}$ dans lequel Alk représente radical dérivé d'un hydrocarbure, non aromatique, linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, et comportant de 1 à 12 atomes de carbone, les radicaux Het, Ar et Alk pouvant être non substitués ou substitués, ou encore, Ra et Rb représentent ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle azoté, aromatique ou non aromatique, saturé ou insaturé, renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, ce radical pouvant être substitué ou non substitué,
- R_6 représente un radical hydroxyle, un radical O-Alk, O-Ar, NH_2 , NH-Alk, $\text{N}(\text{Alk})_2$ ou le reste d'un amino acide L ou D, Alk et Ar étant tels que définis précédemment et pouvant être substitués ou non substitués,
 - R_2 et R_3 identiques ou différents représentent ou bien un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un radical O-Alk ou un radical O- $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Ar}$, Alk et Ar étant tels que définis précédemment, ou bien R_2 et R_3 forment ensemble un cycle du type $-\text{O}-(\text{CRdRe})_n-\text{O}-$, n étant un entier de 1 à 5, Rd et Re indépendamment l'un de l'autre représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical phényle,
 - R_4 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement hydroxyle, amino, nitro, cyano, CF_3 , acyle ou acyloxy renfermant de 1 à 12 atomes de carbone alkyle, alkényle, alkynyle, alkylthio, alkoxy, alkylamino, dialkylamino, dialkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyloxy, dans lesquels le terme alkyle renferme de 1 à 6 atomes de carbone,
 - R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, un atome d'halogène, un radical O-Alk ou un radical O- $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-Ar}$, Alk et Ar étant tels que définis précédemment,
 - G représente,
- soit un radical de formule G_1



5

dans lequel Rh est un atome d'hydrogène ou un groupement Alk tel que défini précédemment et (Het') est un hétérocycle de formule générale :

10



dans lequel (H) forme, avec le motif N=C-NH-, le reste d'un hétérocycle aromatique ou non aromatique, mono ou bicyclique, saturé ou non saturé, comportant de 1 à 9 atomes de carbone et de 2 à 5 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, ce radical pouvant être substitué ou non substitué,

20 - soit un radical NRaRb (radical G2), Ra et Rb étant tels que définis plus haut,

- soit un radical (Het) (radical G3) tel que défini plus haut,

- soit un radical -NRh-C(=X)-NHRc (radical G4), dans lequel X est un atome de soufre, d'oxygène ou NH, Rh et Rc sont tels que définis précédemment,

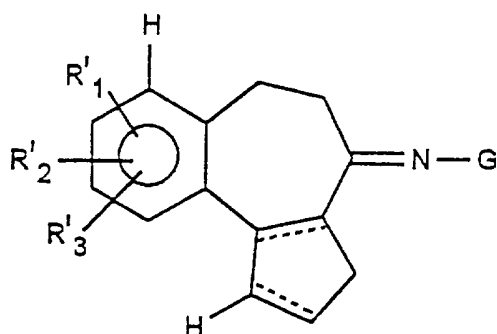
- soit un radical -NRh-SO₂Rc, (radical G5), dans lequel Rh et Rc sont tels que définis précédemment,

les traits en pointillés représentent une éventuelle seconde liaison, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.

R₁, R₂ et R₃ peuvent être en position 8, 9 ou 10 du tricycle,

2) Composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, répondant à la formule générale (I') :

5



(I')

10 dans laquelle R'_1 représente un groupement
 $-C\equiv C-[A']-[B']-COR'_6$, $-CH=CH-[A']-[B']-COR'_6$,
 $-(CH_2)_2-[A']-[B']-COR'_6$, $-O-[A']-[B']-COR'_6$,
 $-CH_2CO-[A']-[B']-COR'_6$, $-[A']-$ représentant un radical
 bivalent alkylène, alkénylène ou alkynylène renfermant de 1 à
 15 6 atomes de carbone, $[B']$ représentant un radical $CH(Z')$ ou
 une simple liaison,

Z' représente un atome d'hydrogène, un groupement

$(CH_2)_{0-6}-NRaRb$, $(CH_2)_{0-6}-NH-SO_2-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-NH-CO_2-Rc$,

$(CH_2)_{0-6}-NH-CO-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-NH-SO_2-NH-Rc$,

20 $(CH_2)_{0-6}-NH-CO-NH-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-CO_2-Rc$, $(CH_2)_{0-6}-SO_2-Rc$,

$(CH_2)_{0-6}-CO-Rc$ ou $(CH_2)_{0-6}-Rc$, Ra , Rb et Rc étant tels que

définis à la revendication 1, R'_6 représente un radical OH ,

amino ou alkoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone,

éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisi

25 parmi les radicaux hydroxy, amino, phénylalkylamino ou

dialkylamino, R'_2 et R'_3 représentent un atome d'hydrogène ou

un radical méthoxy, et G est tel que défini à la revendica-

tion 1, les traits en pointillés représentent une éventuelle

seconde liaison, ainsi que les sels d'addition avec les

30 acides et les bases et les esters.

3) Composés de formule générale (I) telle que définie à la

revendication 1 ou 2 dans laquelle R_6 représente un groupe-

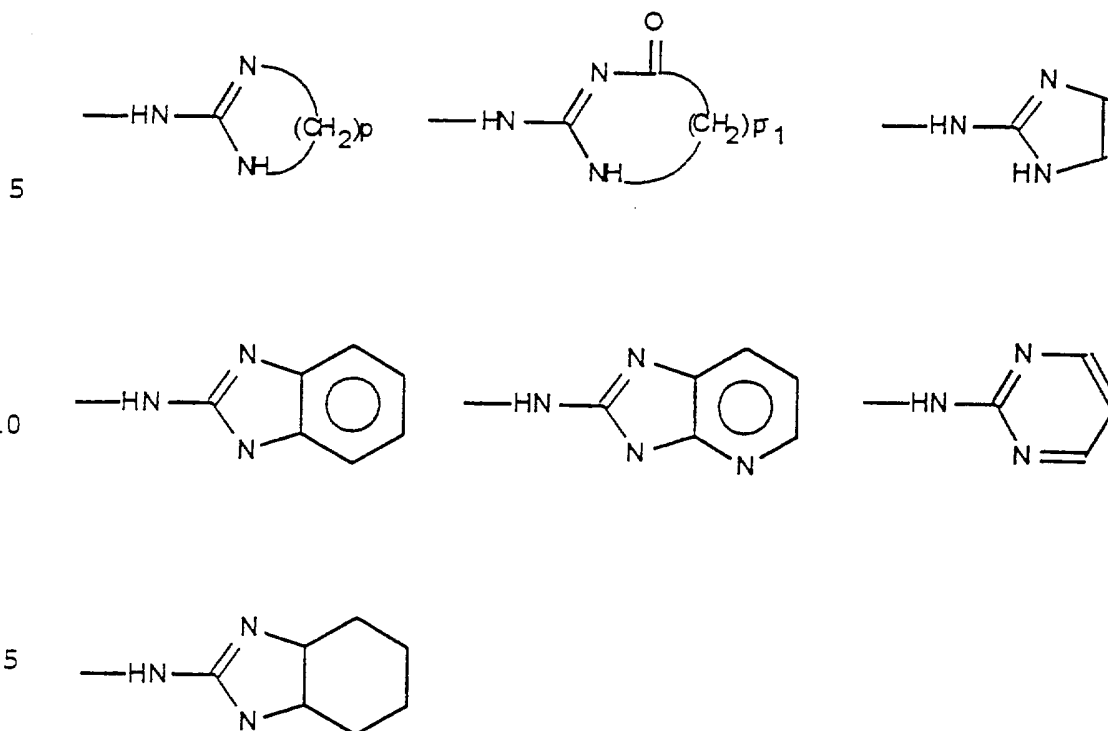
ment $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O-(CH_2)_2-OH$, $-O-CH_2-CH-CH_2OH$,

|
OH

35

$-O-(CH_2)_2-NH_2$, $-O-(CH_2)_2-N-(CH_3)_2$, $-NH_2$ ou $-O-(CH_2)-phényle$,
 ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et
 les esters.

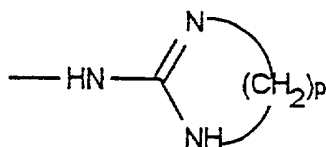
- 4) Composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1, 2 ou 3, dans laquelle R_1 représente un groupement $O-(CH_2)_{0-6}-CH(Z')-COOH$ ou $-(CH_2)_{0-7}-CH(Z')-COOH$, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et 5 les esters.
- 5) Composés de formule générale (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle (Z') est un atome d'hydrogène, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.
- 10 6) Composés de formule générale (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle (Z') est le groupement $(CH_2)_{0-6}-NH-CO_2-Rc$ ou $(CH_2)_{0-6}-NH-Rb$, Rb et Rc étant tels que définis à la revendication 1, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.
- 15 7) Composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 6, dans laquelle Rb et Rc sont les groupements $(CH_2)_{0-3}-Ar$ ou $(CH_2)_{0-3}-Alk$, Ar et Alk étant tels que définis à la revendication 1 et pouvant être substitué ou non substitué, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les 20 bases et les esters.
- 8) Composés de formule générale (I) telle que définie à l'une des revendications 1 à 7, dans laquelle G est un groupement G4 de formule générale $-NH-C(=NH)-NHRc$, Rc étant tel que défini à la revendication 1, ainsi que les sels d'addition 25 avec les acides et les bases et les esters.
- 9) Composés de formule générale (I) telle que définie à la revendication 8, dans laquelle Rc est un atome d'hydrogène, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters.
- 30 10) Composés de formule générale (I) telle que définie à l'une des revendications 1 à 7, dans laquelle G est un groupement $NH-(Het')$, (Het') étant tel que défini à la revendication 1.
- 11) Composés de formule générale (I) telle que définie à la 35 revendication 10, dans laquelle G représente les hétérocycles suivants :



p étant un entier égal à 2, 3 ou 4, ces hétérocycles étant
20 substitués ou non substitués, ainsi que les sels d'addition
avec les acides et les bases et les esters.

12) Composés de formule générale (I) telle que définie à la
revendication 10 ou 11, dans laquelle G est le groupement

25



p étant un entier égal à 2, 3 ou 4, ainsi que les sels
30 d'addition avec les acides et les bases et les esters.

13) Composés de formule (I) telle que définie à la revendica-
tion 1 dont les noms suivent :

- Acide 4-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulèn-yl)oxy)-butanoïque,
- 35 - Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulèn-yl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulèn-yl)oxy)-pentanoïque,

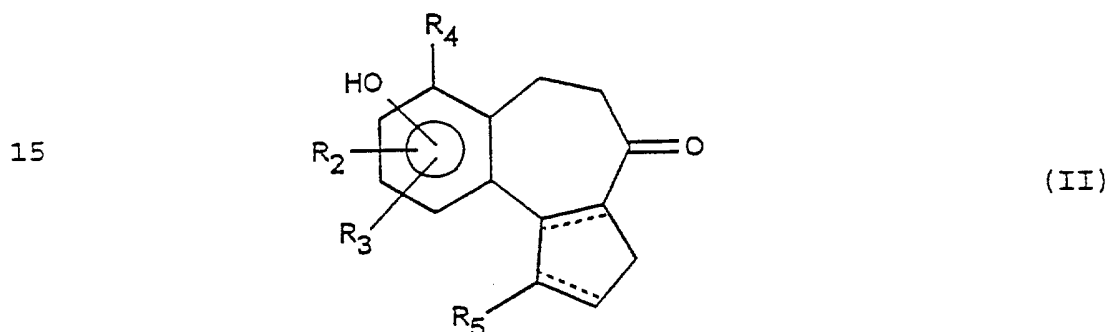
- Acide 6-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-hexanoïque,
- Acide 7-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-heptanoïque,
- 5 - Acide 5-((9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- chlorhydrate de 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-
- 10 pentanoate d'éthyle,
- Acide 4-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,9-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulènyl)oxy)-butanoïque,
- Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,9-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-10-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- 15 - Acide 5-((4-(((amino)carbonyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 5-((4-(((amino)thiocarbonyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- 20 - Acide 4-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-8,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-9-benz(e)azulènyl)oxy)-butanoïque,
- Acide 6-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-hexanoïque,
- 25 - Acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-3,3-diméthyl-4-oxo-pentanoïque,
- Acide 5-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-3,3-
- 30 diméthyl-4-oxo-pentanoïque,
- Chlorhydrate de l'acide 5-((4-((aminoiminométhyl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-pentanoïque,
- Acide 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-
- 35 diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulènyl)oxy)-butanoïque,
- Acide 5-((8((aminoiminométhyl)hydrazono)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azulèno(5,6-d)-1,3-benzodioxol-4-yl)oxy)-

- pentanoïque,
- Acide 5-((8((aminoiminométhyl)hydrazono)-2,2-diphényl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-azulène(4,5-e)-(1,3)-benzodioxol-4-yl)oxy)-pentanoïque,
 - 5 - Acide 4-((9,10-diméthoxy-4-((1,4,5,6-tétrahydro-2-pyrimidinyl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulényl)oxy)-butanoïque,
 - Acide 2-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulényl)oxy)-éthanoïque,
 - 10 - Acide 3-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulényl)oxy)-propanoïque,
 - Acide 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulényl)oxy)-butanoïque,
 - 15 - Acide 4-((4-((4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz(e)azulényl)oxy)-butanoïque,
 - O-[4[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulényl]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-homoserine,
 - 20 - O-[4[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazono]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8-benz[e]azulényl]-N-[(phénylméthoxy)carbonyl]-DL-homoserine,
 - O-[4-[(1,2,3,4-tétrahydro 6-pyrimidinyl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz[e]azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine,
 - 25 - ester (2,3-dihydroxypropylique) de O-(9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6,-hexahydro 4-[(1,4,5,6-tétrahydro 2-pyrimidinyl) hydrazono]-8-benz(e)azulényl] N-[(phénylméthoxy) carbonyl]
 - 30 DL-homoserine,
 - O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulényl] N-[(8-quinoléinyl) sulfonyl] DL-homoserine,
 - monochlorhydrate de O-[4-[(4,5-dihydro 1H-imidazol-2-yl) hydrazono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)-azulényl] N-[[3-[4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl] propoxy] carbonyl] DL-homoserine,
 - 35 - Acide 5-[[4-[(4,5-dihydro 4-oxo 1H-imidazol-2-yl) hydra-

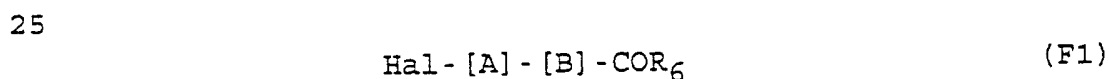
zono] 9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 8-benz(e)azulényl]
oxy] pentanoïque,

- O-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(4,5,6,7-tétra-
hydro 1H-1,3-diazépin-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)-azulényl] N-
- 5 [(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine,
- O-[9,10-diméthoxy 1,2,3,4,5,6-hexahydro 4-[(3a,4,5,6,7,7a-
hexahydro 1H-benzimidazol-2-yl) hydrazono] 8-benz(e)azulényl]
N-[(phénylméthoxy) carbonyl] DL-homoserine.

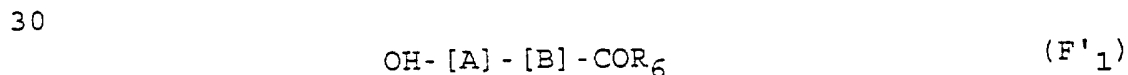
14) Procédé de préparation des composés de formule (I) telle
10 que définie à la revendication 1 caractérisé en ce que l'on
soumet un composé de formule (II) :



20 dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis à la
revendication 1 à l'exception de hydroxyle
soit à l'action d'un composé de formule (F1) en présence
d'une base,



ou d'un composé de formule (F'_1) en présence d'une phosphine
et d'azodicarboxylate de diéthyle :

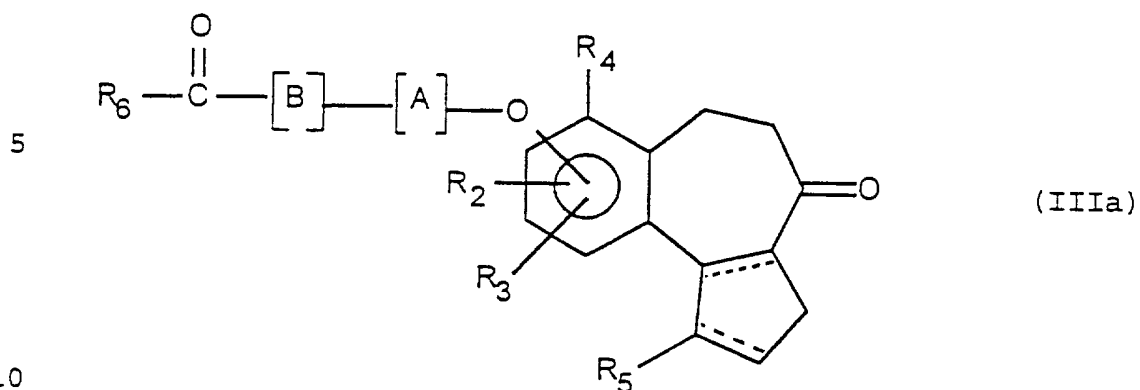


dans lesquelles Hal est un atome d'halogène, [A], [B] et R_6
sont tels que décrits précédemment, [B] pouvant également
35 représenter le groupement $-\text{CH}-$, P étant un groupement



protecteur de la fonction amine, afin d'obtenir un composé de

formule (IIIa) :

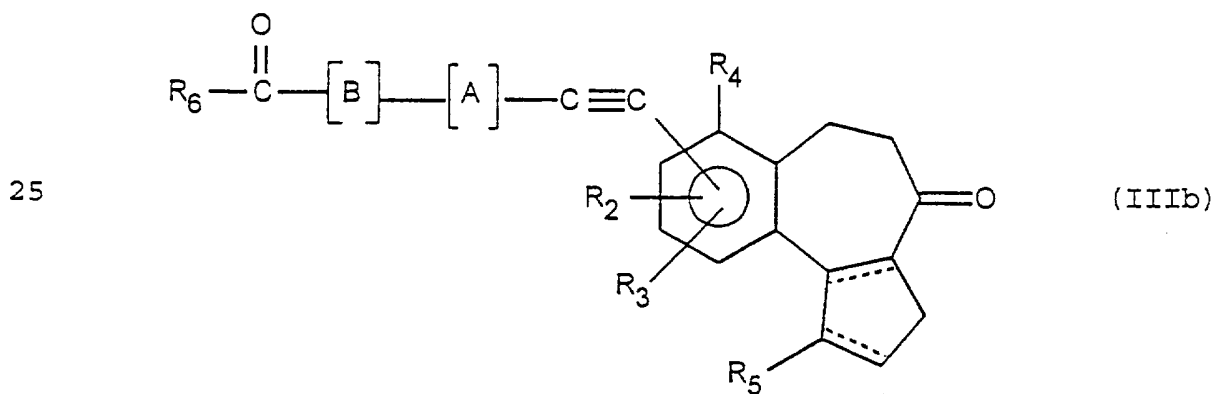


soit à l'action d'un groupement activant puis d'un composé de formule (F2) en présence d'un catalyseur :

15



20 afin d'obtenir un composé de formule (IIIb) :



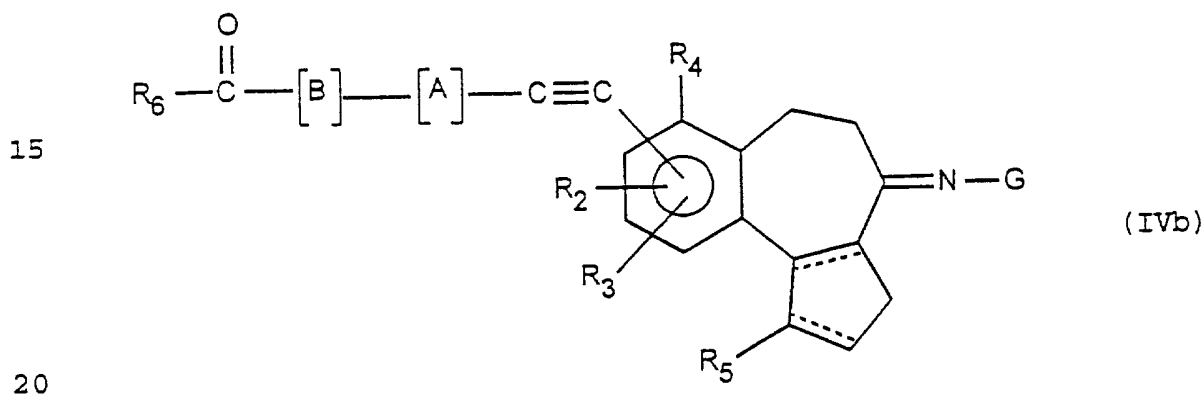
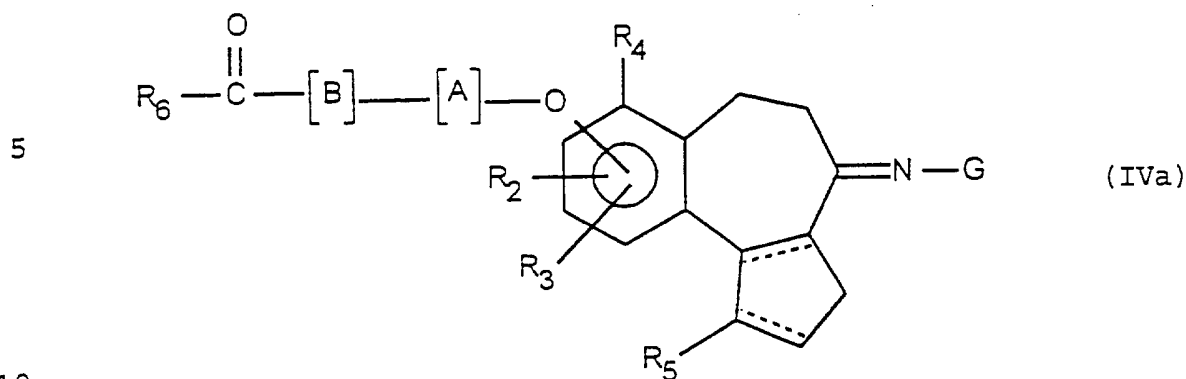
composés de formule (IIIa) ou (IIIb) que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (F3) :

35



dans laquelle G est tel que défini à la revendication 1, afin d'obtenir les composés de formule (IVa) et (IVb)

correspondant à certains produits de formule (I) :

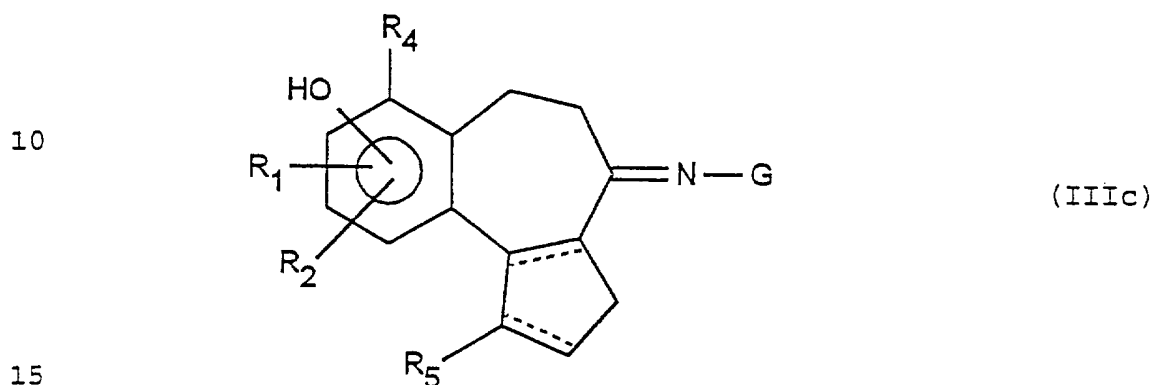


que l'on soumet le cas échéant, dans un ordre approprié, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes :

- 25 - action d'une base ou d'un acide afin de cliver l'ester et obtenir l'acide correspondant,
- action d'un agent réducteur apte à réduire partiellement ou totalement les insaturations,
 - à l'action d'un agent d'hydratation de la triple liaison,
- 30 - à l'action d'un réactif de déalkylation,
- à l'action d'un agent de déprotection de la fonction NH-P en bêta de CO-R₆ lorsque [B] représente le groupe CH-NHP,
 - à la formation du groupement NH-SO₂R_C, NH-CO₂R_C, NHCOR_C, NH-SO₂-NH-R_C, NH-CO-NHR_C à partir de l'amine correspondante en
- 35 bêta de COR₆, pour obtenir les composés de formule (I)
- correspondant que l'on soumet le cas échéant à l'action d'un acide ou d'une base afin d'obtenir les sels correspondants ou à l'action d'un agent d'estérification afin d'obtenir les esters

correspondants.

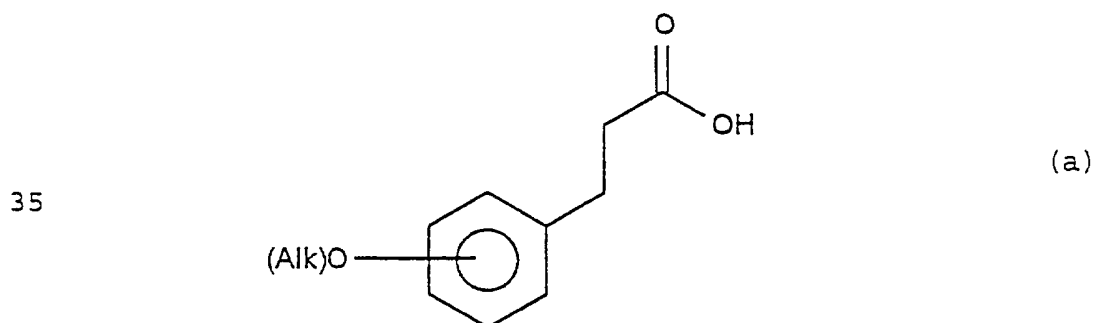
15) Procédé de formation des composés de formule (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet préalablement un composé de formule (II) à l'action
5 d'un composé de formule (F3) afin d'obtenir un composé de formule (IIIc) :



composé de formule (IIIc) que l'on soumet après le cas échéant protection de G, à l'action d'un composé de formule (F1), (F'₁) ou (F2) puis le cas échéant à une réaction de
20 déprotection de G, afin d'obtenir les composés de formule (IVa) et (IVb) correspondants que l'on soumet ensuite, le cas échéant, aux différentes réactions telles que définies à la revendication 14, les composés de formules (II), (F1), (F'₁), (F2), (F3), (IVa) et (IVb) étant tels que définis à la reven-
25 dication 14.

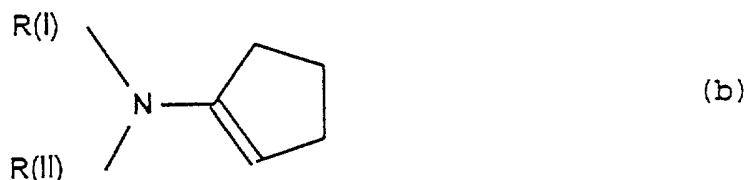
16) Procédé de préparation des produits de formule (II) telle que définie à la revendication 14, dans laquelle R₂, R₃, R₄ et R₅ sont des atomes d'hydrogène et OH est en position 8, 9 ou 10, caractérisé en ce que

30 (i) on soumet un composé de formule (a) :



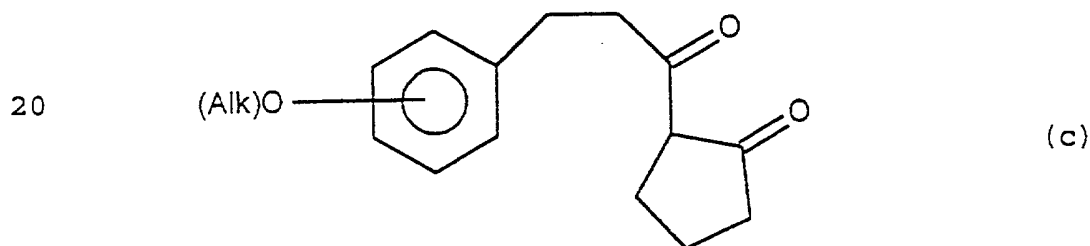
dans laquelle O-(Alk) est en position méta ou para du groupement alkylcarboxylique, (Alk) étant tel que défini à la revendication 1, à l'action d'un agent d'halogénéation pour obtenir l'halogénure d'acyle correspondant,

5 (ii) que l'on soumet à l'action d'un réactif de formule (b) :

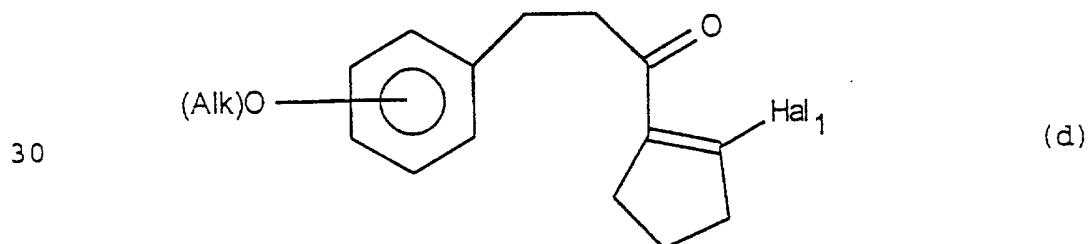


10

dans laquelle $R_{(I)}$ et $R_{(II)}$, identiques ou différents représentent un groupement alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou $R_{(I)}$ et $R_{(II)}$ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, représentent un hétérocycle à 5 ou 6
15 chaînons, saturé ou insaturé, renfermant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi O et N, pour obtenir un composé de formule (c) :



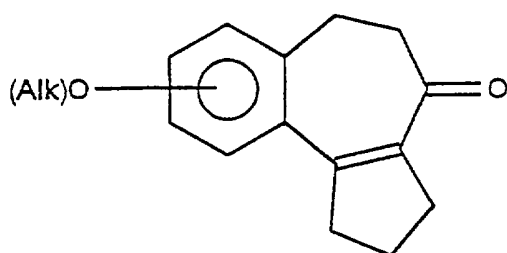
25 (iii) que l'on soumet à l'action d'un agent d'halogénéation pour obtenir un composé de formule (d) :



30

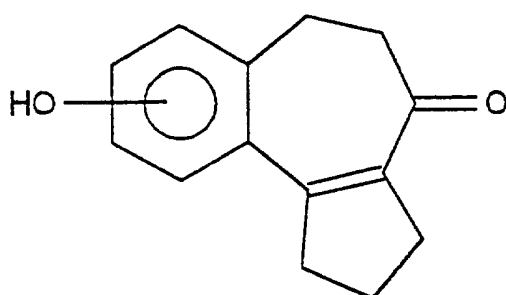
dans laquelle Hal_1 représente un atome d'halogène.

35 (iv) que l'on soumet à l'action d'un acide de Lewis, pour obtenir un composé de formule (e) :



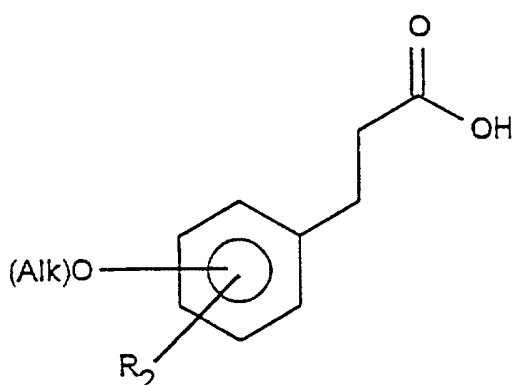
(e)

(v) que l'on soumet à un réactif de déalkylation afin
d'obtenir le produit de formule (IIF) correspondant au
10 produit de formule (II) monosubstitué attendu :



(IIF)

17) Procédé de préparation des composés de formule générale
20 (II) telle que définie à la revendication 14 et dans laquelle
 R_2 est soit un groupement OAlk, soit un groupement
 $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ et R_3 , R_4 et R_5 sont des atomes d'hydrogène, OH
et R_2 étant en position 8, 9 ou 10, caractérisé en ce que on
soumet le composé de formule générale (a') :

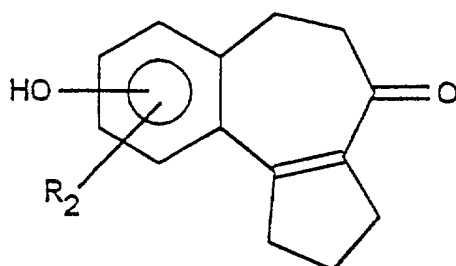


(a')

dans laquelle R_2 et O-(Alk) sont en position méta ou para du
groupement alkylcarboxylique, successivement aux réactions
(i), (ii), (iii), (iv) et (v) afin d'obtenir le produit de

formule (IIG) correspondant au produit de formule (II)
bisubstitué attendu :

5

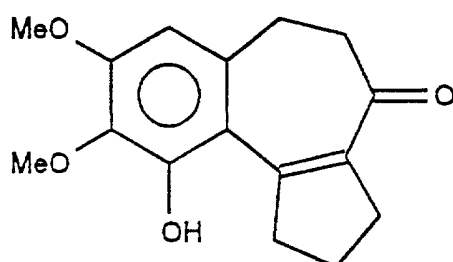


(IIG)

10

18) Procédé de préparation des composés de formule générale
(II) telle que définie à la revendication 14 et dans laquelle
 R_2 et R_3 représentent un groupement O-(Alk) ou O-(CH₂)₀₋₃-
(Ar), R_4 et R_5 sont des atomes d'hydrogène, OH étant en
15 position 9 caractérisé en ce que l'on soumet le composé de
formule (IIA) :

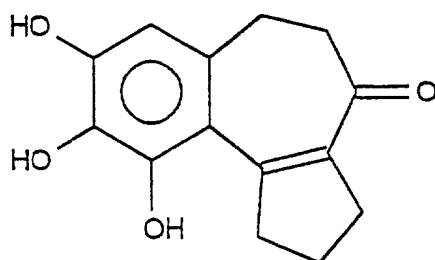
20



(IIA)

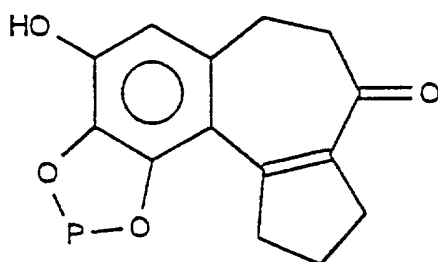
à l'action d'un réactif de déalkylation, afin d'obtenir le
25 composé de formule (IIB) :

30



(IIB)

composé de formule (IIB) que l'on soumet :
soit à l'action d'un réactif de protection des diols en
35 milieu basique, afin d'obtenir sélectivement le produit de
formule (IIC) :



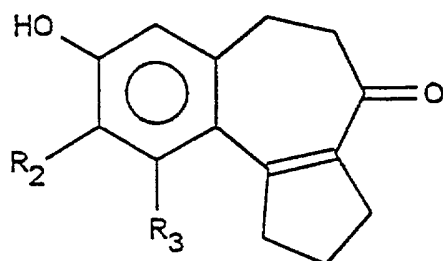
(IIC)

5

dans laquelle P représente le reste d'un réactif de protection des diols,

10 que l'on soumet successivement à l'action d'un réactif de protection du phénol, d'un réactif de déprotection des diols, d'un agent d'alkylation puis d'un agent de déprotection du phénol afin d'obtenir le composé de formule (IID) correspondant au produit de formule (II) trisubstitué avec OH en

15 position 8 :

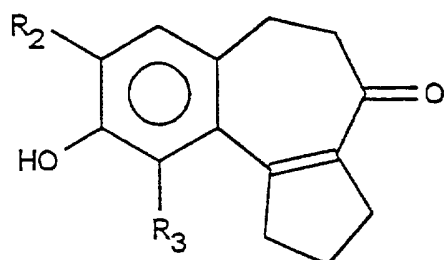


(IID)

20

soit à l'action successivement d'un agent de protection du phénol, d'un agent d'alkylation puis d'un agent de déprotection

25 tion afin d'obtenir le composé de formule (IIE) correspondant au produit de formule (II) trisubstitué avec OH en position 9



(IIE)

30

35 19) A titre de médicament, les composés de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 12, ainsi que leurs sels d'addition et leurs esters pharmaceutiquement acceptables.

20) A titre de médicament, les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 13.

21) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins l'un des médicaments définis à la revendication 19 ou 20.

22) A titre de produits intermédiaires nouveaux, les composés de formules générales (IIIa), (IIIb), (IIIc) et (II) telles que définies à l'une des revendication 14 à 18 étant entendu que les composés de formule (IIc) et les composés :

- 10 - 2, 3, 5, 6-tétrahydro-9,10-diméthoxy-8-hydroxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one,
- et du 2, 3, 5, 6-tétrahydro-8,9-diméthoxy-10-hydroxy-benz[e]azulèn-4(1H)-one,
sont exclus.

Abrégé

L'invention a pour objet les produits de formule (I) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et G sont tels que définis dans la description, les traits en pointillés représentent une éventuelle seconde liaison, ainsi que les sels d'addition avec les acides et les bases et les esters, leur procédé de préparation et les intermédiaires de ce procédé, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

