

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : 2 779 652

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : 98 07509

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 31/55, C 07 D 495/22 // (C 07 D 495/22,
243:00, 249:00, 333:00, 211:54)

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 15.06.98.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 17.12.99 Bulletin 99/50.

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

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SOCIETE DE CONSEILS DE
RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFI-
QUES SCRAS Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : BIGG DENNIS, LIBERATORE ANNE
MARIE, POMMIER JACQUES et TAYLOR JOHN.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : SOCIETE DE CONSEILS ADMINIS-
TRATIFS ET FINANCIERS S.C.A.F.

⑤④ UTILISATION DE DIAZEPINES POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS DESTINES A TRAITER LES
ETATS PATHOLOGIQUES OU LES MALADIES DANS LESQUELS UN DES RECEPTEURS DE LA
SOMATOSTATINE EST IMPLIQUE.

⑤⑦ La présente invention concerne l'utilisation de pyrido-
thiéno-triazolo-diazépines pour la préparation d'un médica-
ment destiné à traiter les états pathologiques ou les mala-
dies dans lesquels un des récepteurs de la somatostatine
est impliqué. L'invention concerne également des nouvelles
pyrido-thiéno-triazolo-diazépines et des compositions thé-
rapeutiques les contenant.

FR 2 779 652 - A1



Utilisation de diazépines pour la préparation de médicaments destinés à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un des récepteurs de la somatostatine est impliqué

La présente invention concerne l'utilisation de pyrido-thiéno-triazolo-diazépines pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s). L'invention concerne également des nouvelles pyrido-thiéno-triazolo-diazépines et des compositions thérapeutiques les contenant.

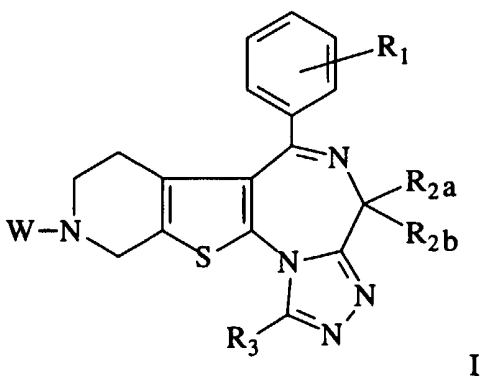
La somatostatine (SST) est un tétradécapeptide cyclique qui a été isolé pour la première fois de l'hypothalamus en tant que substance inhibitrice de l'hormone de croissance (Brazeau P. et al., *Science* 1973, 179, 77-79). Elle intervient également en tant que neurotransmetteur dans le cerveau (Reisine T. et al., *Neuroscience* 1995, 67, 777-790 ; Reisine et al., *Endocrinology* 1995, 16:427-442). Le clonage moléculaire a permis de montrer que la bioactivité de la somatostatine dépend directement d'une famille de cinq récepteurs.

Parmi les désordres pathologiques associés à la somatostatine (Moreau J.P. et al., *Life Sciences*, 1987, 40, 419 ; Harris A.G. et al., *The European Journal of Medicine*, 1993, 2, 97-105), on peut citer par exemple : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires ne sécrétant pas d'hormones de croissance, les adénomes hypophysaires sécrétant de la thyrostimuline, la maladie de Cushing, les gonadotrophinomes et les prolactinomes, les effets secondaires cataboliques des glucocorticoïdes, les adénomes hypophysaires sans action endocrinienne, le diabète insulino-dépendant, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique, l'hyperthyroïdie, le gigantisme, les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, le VIPome, l'insulinome, la nésidioblastose, l'hyperinsulinémie, le glucagonome, le gastrinome et le syndrome de Zollinger-Ellison, le GRFome ainsi que le saignement aigu des varices œsophagiennes, le reflux gastroœsophagien, le reflux gastroduodénal, la pancréatite, les fistules entérocutanées et pancréatiques mais aussi les diarrhées, les diarrhées réfractaires du syndrome d'immunodépression acquise, la diarrhée chronique sécrétoire, la diarrhée associée avec le syndrome de l'intestin irrité, troubles liés au peptide libérateur de gastrine, les pathologies secondaires aux greffes intestinales, l'hypertension portale ainsi que les hémorragies des varices chez des malades avec cirrhose, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie de l'ulcère gastroduodénale, la maladie de Crohn, les scléroses systémiques, le dumping syndrome, le syndrome du petit intestin, l'hypotension, la sclérodermie et le carcinome thyroïdien médullaire, les maladies liées à l'hyperprolifération

cellulaire comme les cancers et plus particulièrement le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer thyroïdien ainsi que le cancer pancréatique et le cancer colorectal, les fibroses et plus particulièrement la fibrose du rein, la fibrose du foie, la fibrose du poumon, la fibrose de la peau, également la fibrose du système nerveux central ainsi que celle du nez et la fibrose induite
 5 par la chimiothérapie, et d'autres domaines thérapeutiques comme, par exemple, les céphalées y compris les céphalées associées aux tumeurs hypophysaires, les douleurs, les accès de panique, la chimiothérapie, la cicatrisation des plaies, l'insuffisance rénale résultant d'un retard de croissance, l'obésité et retard de croissance lié à l'obésité, le retard de croissance utérin, la dysplasie du squelette, le syndrome de Noonan, le syndrome d'apnée du sommeil, la maladie de
 10 Graves, la maladie polykystiques des ovaires, les pseudokystes pancréatiques et ascites, la leucémie, le méningiome, la cachexie cancéreuse, l'inhibition des H pylori, le psoriasis, l'ostéoporose ainsi que la maladie d'Alzheimer.

Dans le brevet FR 2645153, la déposante a décrit des diazépines qui présentaient une activité anti-PAF. La déposante a trouvé que ces produits et des produits apparentés de ces composés
 15 présentaient une affinité et une sélectivité pour les récepteurs de la somatostatine. Comme la somatostatine et ses analogues peptidiques ont souvent une mauvaise biodisponibilité par voie orale et une faible sélectivité (Robinson, C., Drugs of the Future, 1994, 19, 992 ; Reubi, J.C. et al., TIPS, 1995, 16, 110) ces composés, agonistes ou antagonistes non-peptidiques de la somatostatine, peuvent être avantageusement utilisés pour traiter les états pathologiques ou les
 20 maladies tels que présentés ci-dessus et dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est(sont) impliqué(s).

L'invention a ainsi pour objet l'utilisation d'un composé de formule générale I



dans laquelle

25 W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule R-X-C(Y)- ;

R représente un radical aryle ou hétéroaryle, les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués ;

X représente un radical de formule $-(CH_2)_n-Z$ dans laquelle Z représente une liaison covalente, NH, O ou S et n un entier de 0 à 2 ;

Y représente O ou S ;

5 R_1 représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, le radical hydroxy, halo, un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur ;

10 R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ; un radical alkyle inférieur, alkényle inférieur ou alkynyle inférieur, les radicaux alkyle, alkényle et alkynyle étant éventuellement substitué ; ou un radical $R_{21}Z_{21}-$ dans lequel Z_{21} représente O, C(O), OC(O), S, et R_{21} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle ;

15 R_3 représente l'atome d'hydrogène, le radical halo, nitro ou cyano, un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, aryloxyalkyle inférieur, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués ; ou un radical $R_{31}Z_{31}-$ dans lequel Z_{31} représente O, C(O), OC(O), S, et R_{31} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle inférieur ;

20 ou d'un sel de ce produit (lorsque la molécule contient un groupement basique), pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est(sont) impliqué(s).

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est(sont) impliqué(s), d'un composé de formule générale I telle que définie ci-dessus dans laquelle

25 W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule $R-X-C(Y)-$;

30 R représente un radical aryle ou hétéroaryle, le radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur, alkoxy inférieur carbonyle, alkyle inférieur sulfonyle, halo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, aryle, aryloxy, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ;

R_1 représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, le radical hydroxy, halo, un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur, les

radicaux alkyle et alkoxy étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux suivants : trifluorométhyle, alkoxy inférieur, amino, alkyl inférieur amino et dialkyl inférieur amino ;

R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment :

5 l'atome d'hydrogène ;

un radical alkyle inférieur, alkényle inférieur ou alkynyle inférieur, les radicaux alkyle, alkényle et alkynyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi :

10 halo ; un radical $-NR_{22}R_{23}$ dans lequel R_{22} et R_{23} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle, alkoxy inférieur carbonyle, aryloxycarbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou cycloalkylcarbonyle ; ou
15 un radical $-Z_{22}R_{24}$ dans lequel Z_{22} représente O, S, C(O) OC(O) et R_{24} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle ou arylsulfonyle ;

un radical $R_{21}Z_{21}$ - dans lequel Z_{21} représente O, C(O), OC(O), S, et R_{21} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle ;

20 R_3 représente :

l'atome d'hydrogène, le radical halo, nitro ou cyano ;

un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle inférieur, aryloxyalkyle inférieur, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle inférieur, les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle
25 cycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :

halo ; aryle ; $-NR_{32}R_{33}$ dans lequel soit R_{32} et R_{33} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, arylalkyle ou alkylcarbonyle, soit R_{32} et R_{33} forment, avec l'atome d'azote sur lequel ils
30 sont attachés, un hétérocycloalkyle ; ou $-Z_{32}-R_{34}$ dans lequel Z_{32} représente O, C(O), OC(O), S, S(O) ou SO₂ et R_{34} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle inférieur ;

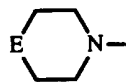
un radical $-Z_{31}R_{31}$ dans lequel Z_{31} représente O, C(O), OC(O), S, et R_{31} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle.

Dans les définitions indiquées ci-dessus, l'expression halo représente le radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, de préférence chloro, fluoro ou bromo. L'expression alkyle inférieur représente de préférence un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, et en particulier un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, mais peut également représenter un radical pentyle, isopentyle, hexyle ou isohexyle. Parmi les radicaux alkyle contenant de 1 à 10 atomes de carbone, on peut citer les alkyles inférieurs tels que définis ci-dessus mais également les radicaux heptyle, octyle, nonyle ou décyle.

Les radicaux alkoxy inférieurs peuvent correspondre aux radicaux alkyle indiqués ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou isopropyloxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire. Le terme alkylthio inférieur désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthylthio, éthylthio.

L'expression alkényle inférieur représente de préférence un radical alkényle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, comme par exemple vinyle, allyle, propényle, butényle ou pentényle. Le terme alkynyle inférieur représente de préférence un alkynyle linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 6 atomes de carbone, et de préférence un radical éthyne, propargyle, butynyle ou pentynyle.

Le terme cycloalkyle désigne de préférence les cycles cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle. L'expression hétérocycloalkyle désigne un cycloalkyle saturé contenant de 2 à 7 atomes de carbones et au moins un hétéroatome. Ce radical peut contenir plusieurs hétéroatomes identiques ou différents. De préférence, les hétéroatomes sont choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote. Comme exemples d'hétérocycloalkyle, on peut citer le cycle pyrrolidine, imidazolidine, pyrrazolidine, isothiazolidine, thiazolidine, isoxazolidine, oxazolidine ou un cycle de formule



dans laquelle E représente CH_2 , O ou R_4N dans lequel R_4 représente l'hydrogène, un radical alkyle inférieur, arylalkyle, arylsulfonyle, aryle éventuellement substitué, pouvant ainsi représenter par exemple le cycle pipéridine, pipérazine ou morpholine.

L'expression aryle représente un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, comme par exemple le radical phényle ou naphthyle. Le terme aryloxy désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle est tel que défini ci-dessus comme par

exemple le radical phénoxy. L'expression hétéroaryle désigne un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, avec au moins un cycle contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi le soufre, l'azote ou l'oxygène. Comme exemple de radical hétéroaryle, on peut citer les radicaux thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, oxazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, benzothiényl, benzofuryl et indolyle.

Les radicaux arylalkyles inférieurs désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux aryle et alkyle inférieur sont tels que définis ci-dessus comme par exemple benzyle, phenéthyle ou naphthylméthyle. Les radicaux hétéroarylalkyles inférieurs désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux hétéroaryle et alkyle inférieur sont tels que définis ci-dessus comme par exemple indolylméthyle, thiénylméthyle, furylméthyle. Le terme aryloxyalkyle désignent les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux aryloxy et alkyle inférieur sont tels que définis ci-dessus.

Les termes alkyl inférieur amino et dialkyl inférieur amino désignent de préférence les radicaux dans lesquels les radicaux alkyle sont tels que définis ci-dessus, comme par exemple méthylamino, éthylamino, diméthylamino, diéthylamino ou (méthyl)(éthyl)amino.

Les termes alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle et arylalkylsulfonyle désignent de préférence les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux alkyle, cycloalkyle et aryle sont tels que définis ci-dessus. De même, les termes alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, arylcarbonyle, aryloxycarbonyle désignent de préférence les radicaux dans lesquels respectivement les radicaux alkyle, alkoxy, aryle et aryloxy sont tels que définis ci-dessus.

Lorsque les produits de formule I contiennent un groupement basique, ils peuvent former des sels d'addition avec les acides, en particulier les acides pharmacologiquement acceptables.

Selon la définition des groupes variables, un composé de formule I tel que défini ci-dessus peut présenter un ou plusieurs carbones asymétriques. L'invention concerne l'utilisation des composés de formule I telle que définie ci-dessus, composés qui peuvent se trouver sous forme racémiques, énantiomères ou diastéréoisomères.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est(sont) impliqué(s), d'un composé de formule générale I telle que définie ci-dessus dans laquelle

W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule R-X-C(Y)- ;

R représente un radical aryle ou hétéroaryle, le radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur, alkoxy inférieur carbonyle, alkyle inférieur sulfonyle, halo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, aryle, aryloxy ou hétérocycloalkyle ;

R₁ représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, un radical halo, alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ;

R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;

R₃ représente l'atome d'hydrogène ; un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle inférieur ou hétéroarylalkyle inférieur, les radicaux alkyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :

aryle ; -NR₃₂R₃₃ dans lequel soit R₃₂ et R₃₃ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ; ou -Z₃₂-R₃₄ dans lequel Z₃₂ représente O et R₃₄ représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est impliqué, d'un composé de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que

W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule R-X-C(Y)- ;

R représente le radical phényle, naphyle, indolye ou pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les radicaux suivants : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, ter-butyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, méthylsulfonyle, éthylsulfonyle, chloro, fluoro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, phényle, phénoxy ou morpholino ;

X représente CH₂, C₂H₄, CH₂NH, NH, O, S ou une liaison covalente ;

Y représente O ou S ;

R₁ représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, un radical chloro, méthyle ou méthoxy ;

R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;

R₃ représente l'atome d'hydrogène, méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle, diméthylaminoéthyle, cyclohexylméthyle, phényle, diphényle, benzyle éventuellement substitué par le radical hydroxy ou méthoxy,
 5 phénéthyle, naphthylméthyle ou indolylméthyle.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet l'utilisation, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est impliqué, des composés décrits ci-après dans les exemples, en particulier les produits répondant aux formules suivantes :

- 10 - 1-butyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-méthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4]
 15 triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-éthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 20 - 1-propyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-phényl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-pentyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4]
 25 triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-hexyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(4-hydroxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;

- 1-(4-méthoxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(1-naphtyl-méthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 5 - 1-(3-indolyl-méthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-phénéthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-diphényl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 10 - 1-éthoxyéthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-cyclohexylméthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 15 - 1-(3-hydroxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(diméthylaminoéthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-méthyl-6-phényl-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 20 - 1-benzyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-phényl-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 25 - 1-méthyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-(3-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;

- 1-méthyl-6-(3-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-butyl-6-(2-méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 5 - 1-benzyl-6-(2-méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-butyl-6-(2-méthoxyphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 10 - 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-oxoéthyl]-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-thioxoéthyl]-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide ;
- 15 - 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxamide ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylbenzyl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-benzyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carboxamide ;
- 20 - ester phénylique de l'acide 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carboxylique ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1,4-diméthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carbothioamide ;
- 25 - 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carbothioamide ;

mais également des produits de formule I telle définie ci-dessus et dont les substituants R, X, Y, R₁, R_{2a}, R_{2b} et R₃ sont respectivement les suivants :

- 2-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

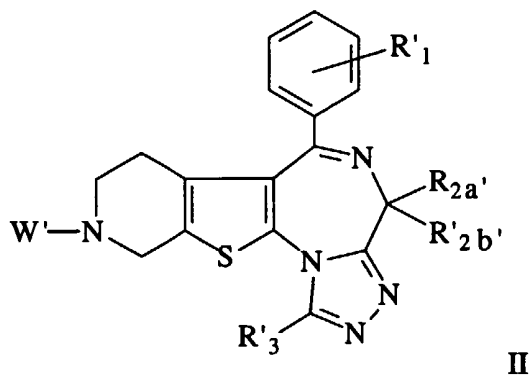
- 2-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-isoPr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Et ;
- 5 - 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; H ;
- 2-terBu-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 1-naphtyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃CO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - 2-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Et-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-PhO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Pr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 15 - 2-EtOC(O)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeS-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,4-(MeO)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 20 - 2-Cl-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,3-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 25 - 2-Me-5-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 30 - 2,5-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-5-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Me ;
- 35 - 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 2-MeSO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

- 2-F₃C-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; pentyl ;
- 5 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 1-naphthyl-méthyl ;
- 10 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-indolyl-méthyl ;
- 2-MeS-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 15 - 2-NO₂-5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-EtO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-MeO-Bz ;
- 2-NO₂-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 20 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-HO-Bz ;
- 2-F₃C-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-C₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; EtOC₂H₄ ;
- 25 - 3-NO₂-2-pyridinyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; - ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 30 - 2-NO₂-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bz ;
- 35 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; cyclohexylméthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; (Me)₂NC₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-HO-Bz ;

- Ph ; S ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me,

ainsi que des sels de ces composés avec les acides minéraux ou organiques lorsque la molécule contient un groupement basique.

Parmi les composés de formule I, certains sont nouveaux. L'invention a donc également pour
5 objet un composé de formule générale II



dans laquelle

W' représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule R'-X'-C(Y)- ;

R' représente le radical phényle, naphyle, indolye ou pyridyle, ces radicaux étant
10 éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les radicaux suivants : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, ter-butyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, méthylsulfonyle, éthylsulfonyle, chloro, fluoro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, phényle, phénoxy ou morpholino ;

15 X' représente CH₂, C₂H₄, CH₂NH, NH, O, S ou une liaison covalente ;

Y' représente O ou S ;

R₁ représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, un radical chloro, méthyle ou méthoxy ;

R_{2a'} et R_{2b'} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical méthyle ;

20 R₃ représente l'atome d'hydrogène, méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle, diméthylaminoéthyle, cyclohexylméthyle, phényle, diphenyle, benzyle éventuellement substitué par le radical hydroxy ou méthoxy, phénéthyle, naphthylméthyle ou indolylméthyle.

à l'exclusion des composés de formule II dans laquelle

W' représente l'atome d'hydrogène, R'₁ représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R'₃ représente le radical méthyle et

W' représente un radical de formule R'-X'-C(Y')- et

- 5 - X' représente NH ; Y' représente O ; R'₁ représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R'₃ représente le radical méthyle ; R' représente le 4-terbutylphényle, 4-trifluorométhylphényle, 4-méthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 2,3-dichlorophényle, 2,4-(difluoro)phényle, 4-phénoxyphényle ;
- 10 - X' représente NH ; Y' représente S ; R'₁ représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R'₃ représente le radical méthyle ; R' représente le 4-terbutylphényle, 2,4-diterbutylphényle, 2-trifluorométhylphényle, 3-trifluorométhylphényle, 4-trifluorométhylphényle, 4-méthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 4-fluorophényle, 4-(méthylsulfonyl)phényle ;
- 15 - X' représente CH₂NH ; Y' représente O ; R'₁ représente le radical chloro en position ortho ; R_{2a}' et R_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R'₃ représente le radical méthyle ; R' représente phényle.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet un composé de formule générale II dans laquelle W' représente un radical de formule R'-X'-C(Y')- et les substituants R' , X' , Y' , R'₁ , R_{2a}' ,

20 R_{2b}' et R'₃ représentent respectivement :

- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH₂NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 25 - Ph ; O ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; Me ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 3-F₃C-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-F₃C-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 30 - 2-isoPr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Et ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; H ;
- 2-terBu-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

- 1-naphtyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Ph-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃CO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5 - 2-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Et-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-PhO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Pr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-EtO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-EtOC(O)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeS-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-morpholino-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 15 - 2-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,6-isoPr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,6-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-(MeO)-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 20 - 2,4-(MeO)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,3-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 25 - 2,5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-3-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-5-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,3-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 30 - 2-F₃C-4-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 35 - 2-MeO-5-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-5-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;

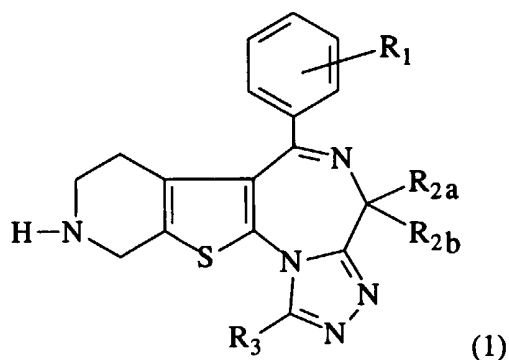
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 3-Ph-6-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph ;
- 5 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeSO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; pentyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;
- 3,5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 15 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 1-naphthyl-méthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-indolyl-méthyl ;
- 20 - 2-MeS-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-HO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 25 - 2-NO₂-5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-EtO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-MeO-Bz ;
- 2-NO₂-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 30 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-HO-Bz ;
- 2-F₃C-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-C₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; EtOC₂H₄ ;
- 35 - 3-NO₂-2-pyridinyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-MeO-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-indolyl ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 3-indolyl ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

- 4-HO-Ph ; C₂H₄ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-HO-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5-MeO-2-indolyl ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5 - Ph ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; - ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5-MeO-2-indolyl ; - ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bu ;
- 15 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; cyclohexyl méthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; (Me)₂NC₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-HO-Bz ;
- 20 - 2-pyridinyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; S ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; O ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

mais également les composés de formule II dans laquelle W' représente l'atome d'hydrogène et les substituants R'₁, R'_{2a}, R'_{2b} et R'₃ représentent respectivement :

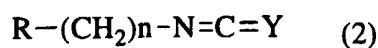
- 25 - 2-Cl ; H ; H ; butyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; benzyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl ; H ; H ; H ;
- 2-Cl ; H ; H ; ethyl ;
- 30 - 2-Cl ; H ; H ; propyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; Ph ;
- 2-Cl ; H ; H ; pentyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; 4-HO-Bz ;
- 35 - 2-Cl ; H ; H ; 4-MeO-Bz ;
- 2-Cl ; H ; H ; 1-naphtyl-méthyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; 3-indolyl-méthyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; Ph-C₂H₄ ;

- 2-Cl ; H ; H ; Ph-Ph ;
 - 2-Cl ; H ; H ; EtOC₂H₄ ;
 - 2-Cl ; H ; H ; cyclohexylméthyl ;
 - 2-Cl ; H ; H ; 3-OH-Bz ;
 - 5 - 2-Cl ; H ; H ; (Me)₂NC₂H₄ ;
 - H ; H ; H ; Me ;
 - 4-Cl ; H ; H ; Bz ;
 - H ; H ; H ; Bz ;
 - 4-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 10 - 3-Cl ; H ; H ; benzyl ;
 - 3-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-Me ; H ; H ; butyl ;
 - 2-Me ; H ; H ; benzyl ;
 - 2-MeO ; H ; H ; butyl.
- 15 Les composés de formule I selon l'invention et dans laquelle W représente le radical R-X-C(Y)-, peuvent être préparés selon le procédé qui consiste à faire réagir un composé de formule (1)



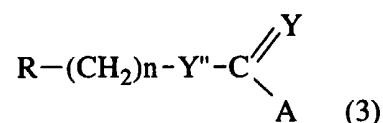
dans laquelle R₁, R_{2a}, R_{2b} et R₃ ont la signification indiquée ci-dessus, avec, selon le produit final choisi

- 20 A) soit un composé de formule (2)



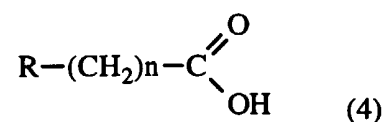
dans laquelle R, Y et n ont la signification indiquée ci-dessus, pour former un composé de formule I dans laquelle X représente le radical $-(CH_2)_n NH-$;

B) soit un composé de formule (3)



dans laquelle R, Y et n ont la signification indiquée ci-dessus, Y'' représente O ou S et A représente un atome d'halogène, pour former un composé de formule I dans laquelle X représente le radical $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}$;

5 C) soit un composé de formule (4)



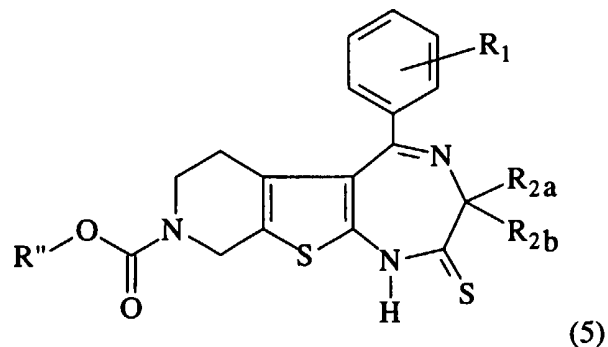
dans laquelle R et n ont la signification indiquée ci-dessus, pour former un composé de formule I dans laquelle X représente le radical $-(\text{CH}_2)_n$ et Y l'atome d'oxygène, composé que l'on peut éventuellement transformer en un composé de formule I dans laquelle X représente le radical $-(\text{CH}_2)_n$ et Y l'atome de soufre.

10 Lors de la préparation selon la voie A), l'addition du composé de formule (2) telle définie ci-dessus, avec un composé de formule (1) se fait aisément à une température voisine de 20°C dans un solvant chloré comme le dichlorométhane ou le 1,2-dichloroéthane.

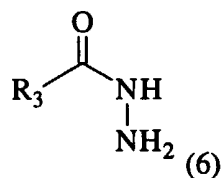
Lors de la préparation selon la voie B), la transformation du composé (1) en un composé de formule I dans laquelle X représente le radical $-(\text{CH}_2)_n\text{Y}''-$, par réaction avec un composé de
15 formule (3), peut être mise en œuvre à une température voisine de 20°C dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, et de préférence en présence d'un accepteur d'acide tel que le triéthylamine.

Lors de la préparation selon la voie C), le composé de formule (1) est transformé en un composé de formule I dans laquelle X représente le radical $-(\text{CH}_2)_n$ et Y l'atome d'oxygène, par réaction
20 avec l'acide (4) dans des conditions d'activation similaires aux réactions de couplage des peptides. La réaction peut être mise en œuvre à une température voisine de 20°C, dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou le dichlorométhane, et généralement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une amine tertiaire comme par exemple, la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine. L'amide ainsi obtenue, peut être transformée en un
25 composé de formule I dans laquelle X représente le radical $-(\text{CH}_2)_n$ et Y l'atome de soufre, en chauffant le milieu réactionnel à une température voisine de 90°C dans un solvant polaire tel que le toluène ou le cyclohexane, en présence d'un agent de thiation comme le réactif de Lawesson.

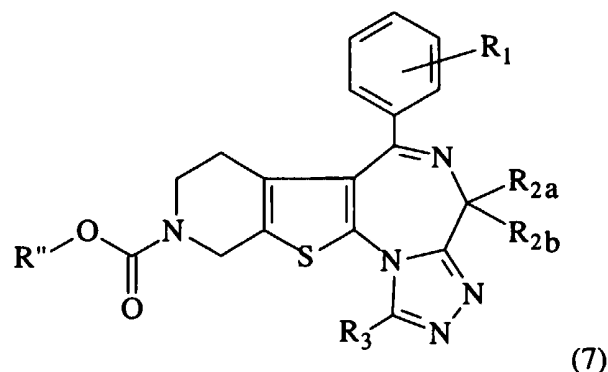
Le produit de départ de formule (1) correspond au produit de formule I dans laquelle W représente un atome d'hydrogène. Un tel composé peut être obtenu en faisant réagir un composé de formule (5)



- 5 dans laquelle R_1 , R_{2a} et R_{2b} ont la signification indiquée ci-dessus et R'' représente un radical alkyle inférieur ou arylalkyle inférieur, avec un composé de formule (6)

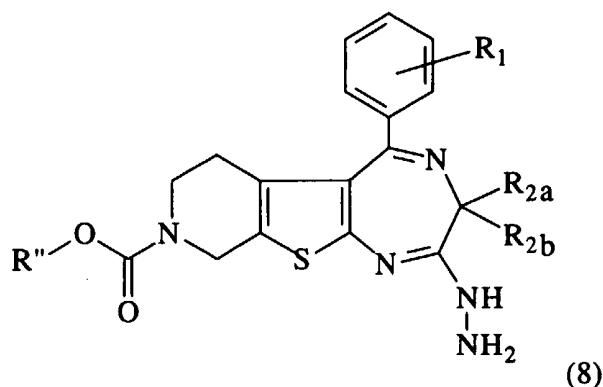


dans R_3 a la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir le composé (7)

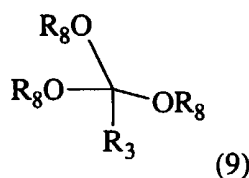


- 10 composé qui est ensuite soumis à une réaction de déprotection du carbamate pour obtenir le produit (1).

Le composé de formule (1) peut également être préparé en faisant réagir un composé de formule (5) telle que définie ci-dessus avec l'hydrazine pour obtenir un composé de formule (8)



composé que l'on fait ensuite réagir avec un composé de type trialkyle orthoalkanoate de formule (9)



- 5 dans laquelle R_8 représente un groupement alkyl et R_3 a la signification indiquée ci-dessus, pour donner le composé de formule (7) telle que définie ci-dessus qui est ensuite déprotégé.

Selon la première méthode de préparation du composé 1, les composés de formule (5) réagissent sur les composés de formule (6) tels que le phényl acéthydrazide, le 4-hydroxyphényl acéthydrazide, en chauffant au reflux d'un solvant inerte comme le toluène et dans certains cas
 10 pour des raisons de solubilité au reflux de mélange de solvants polaires comme le mélange 1,2-dichloroéthane/méthanol. De préférence, le composé (5) utilisé est tel que R'' représente le radical éthyle ou ter-butyle. La réaction se fait en deux temps avec, dans une première étape, la formation de l'azide correspondant suivie d'une réaction de cyclisation intramoléculeire conduisant au composé de formule (7).

- 15 La déprotection du carbamate peut-être effectuée en chauffant en présence d'une base minérale comme l'hydroxyde de sodium dans un alcool aliphatique inférieur comme l'éthanol ou en agitant à température ambiante en milieu fortement acide comme par exemple l'acide bromhydrique (33% dans de l'acide acétique) pour conduire aux composés de formule (1). D'autres méthodes de coupure de carbamate telles que celles décrites dans Protective Groups in
 20 Organic Synthesis [T.W. Green, P.G.M. Wuts ; 2nd Edition, J. Wiley and sons Inc., p. 364-6 (1991)] peuvent également être utilisées dans la mesure où elles sont compatibles avec les substituants constituant le squelette pyrido thiéno triazolo diazépine des composés de formule générale (7).

Selon la deuxième méthode, le composé de formule (5) réagit avec l'hydrazine en solution dans l'eau en chauffant au reflux d'un alcool aliphatique comme l'éthanol, l'isopropanol. Ce composé hydrazine intermédiaire réagi ensuite avec un composé trialkyle orthoalkanoate de formule (9) pour conduire à un composé de formule (7).

- 5 Le produit de formule (5) peut être préparé selon la méthode décrite dans le brevet FR2645153 ou selon des méthodes analogues.

Certains des produits de formule (6) sont commerciaux ; les autres peuvent être préparés en faisant réagir au reflux de l'éthanol, l'ester d'alkyle de l'acide R_3-CO_2H sur l'hydrazine dilué à 35% dans l'eau. Les réactifs (9), (4) et (3) sont en général commercialisés (par exemple par la
10 firme Acros ou Aldrich). Les produits de formule $R-(CH_2)_n-N=C=Y$ sont commerciaux pour la plupart ou peuvent-être préparés en faisant réagir l'amine correspondante sur le (thio)phosgène selon des méthodes connues de l'homme de l'art.

Dans le cas où R_{2a} et R_{2b} ne représentent pas l'atome d'hydrogène, le produit de formule (1) peut également être préparé de façon analogue à celle décrite dans le brevet FR 2645153 avec,
15 par exemple, l'utilisation du bromure de 2-bromopropionyle à la place du bromure de bromoacétyle en deuxième étape de la synthèse du tétracycle.

Les composés I de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que l'on a découvert que les composés I de la présente invention ont une haute affinité pour un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine. Ils peuvent être utilisés
20 comme agonistes ou antagonistes non-peptidiques de la somatostatine de manière sélective ou non.

Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques. Les composés peuvent avantageusement être utilisés pour traiter les états pathologiques ou les maladies tels que présentés ci-dessus et dans lesquels un (ou plusieurs) des
25 récepteurs de la somatostatine est(sont) impliqué(s).

On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

Ces propriétés rendent les produits de formule I aptes à une utilisation pharmaceutique. La présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule II
30 telle que définie ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule II, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

L'invention concerne ainsi des compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule II selon l'invention ou un sel additif d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable. La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple, des poudres, des granules, des comprimés, des gélules ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau, additionnés à des huiles ou des graisses pharmaceutiquement acceptables. Les compositions liquides stériles peuvent être utilisées pour les injections intramusculaires, intrapéritonéales ou sous-cutanées et les compositions stériles peuvent également être administrée par intraveineuse.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

PARTIE EXPÉRIMENTALE :

Exemple 1

1-butyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

1ère étape

5-(2-chlorophényl)-2-hydrazino-6,9-dihydro-3H-pyrido[4',3';4,5]thieno[2,3-e][1,4]-diazépine-8 (7H) carboxylate d'éthyle

On ajoute à température ambiante et sous argon, l'hydrazine à 35% dans l'eau (42 ml) à un mélange contenant la 5-(2-chlorophényl)-8-(éthoxycarbonyl)-6,7,8,9-tétrahydro-3H-pyrido [4',3':4,5] thieno [3,2-e] [1,4] diazépine 2-thione (118,5 g, 0,282 mol) dans 1740 ml de méthanol. On laisse agiter à cette température durant une heure. On filtre sur fritté le précipité, on le lave à l'éthanol (100ml) et à l'éther (2x200ml) puis on le sèche sous vide (61,9g). Le solvant contenu dans le filtrat est évaporé. Le solide est filtré puis lavé au méthanol et à l'éther (44,1g). Le produit souhaité est sous forme d'un solide jaune (rendement total : 106g, 90%). Point de fusion : 216°C.

RMN¹H (100 MHz, DMSO d₆, δ) : 1,15 (t, 3H) ; 1,62 (m, 2H) ; 3,34 (m, 2H) ; 4,00 (q, 2H) ; 4,40-4,60 (m, 4H) ; 7,34-7,41 (m, 4H) ; 9,13 (m, 1H)

IR (cm⁻¹) : ν_{NH} (hydrazine) : 2850-2950 ; ν_{C=O} (carbamate) : 1690 ; 1600 ; 1310 ; 1370 ; 1240 ; 1120 ; 1050 ; 760.

5 2ème étape

1-butyl-6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a][1,4] diazépine-9(8H)-carboxylate d'éthyle

On chauffe au reflux un mélange contenant le 5-(2-chlorophényl)-2-hydrazino-6,9-dihydro-3H-pyrido[4',3';4,5] thieno [2,3-e] [1,4]-diazépine-8(7H) carboxylate d'éthyle (3g, 7,2 mmol) et le triméthyl orthovalérate (1,2 ml, 7,2 mol) dans 15 ml de butanol. On agite douze heures à 20°C jusqu'à précipitation du produit. Ce dernier est filtré sur fritté, lavé à l'éthanol (15 ml), à l'isopropanol (15 ml), à l'éther isopropylique (15 ml) et à l'isopentane (15 ml) puis séché sous vide pour obtenir un solide blanc (2g, 58%). Point de fusion : 190°C

RMN¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 0,85 (t, 3H) ; 1,14 (m, 3H) ; 1,3 (m, 2H) ; 1,47 (m, 1H) ; 1,61 (m, 2H) ; 2,10 (d, 1H) ; 3,00 (t, 2H) ; 3,11 (m, 1H) ; 3,71 (m, 1H) ; 4,02 (q, 2H) ; 4,24 (d, 1H) ; 4,43 (m, 1H) ; 4,82 (d, 1H) ; 5,32 (d, 1H) ; 7,43-7,76 (m, 4H)

IR (cm⁻¹) : ν_{C=O} (carbamate) : 1690 ; 1606 ; 1438 ; 1417 ; 1230 ; 1121 ; 761.

3ème étape

1-butyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

On chauffe au reflux de l'éthanol et durant dix heures un mélange contenant le 1-butyl-6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thieno[3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxylate d'éthyle (1,98g, 4,8 mmol) et l'hydroxyde de potassium (3g, 0,052 mol) dans 40 ml d'éthanol. On refroidit à 22°C puis on filtre sur fritté. Le fritté est rincé avec 5 ml d'éthanol. On ajoute 80 ml d'eau dans le filtrat. On ajoute cinq gouttes d'acide acétique et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (2x80 ml). La phase organique est séché sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé au rotavapeur. Le mélange réactionnel est agité durant une heure dans un mélange de solvant éther isopropylique-isopentane-isopropanol (10-10-1 ml). On filtre sur fritté puis on lave à l'éther isopropylique et à l'isopentane. On sèche sous vide et on obtient un solide blanc (0,9g, 46%). Point de fusion : 224°C.

RMN¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 0,85 (t, 3H) ; 1,28-1,40 (m, 3H) ; 1,59 (m, 2H) ; 1,94 (m, 1H) ; 2,55 (m, 1H) ; 2,78 (m, 1H) ; 2,99 (t, 2H) ; 3,84 (q, 2H) ; 4,22 (d, 1H) ; 5,30 (d, 1H) ; 7,43-7,47 (m, 4H)

IR (cm⁻¹) : ν_{NH} : 3268 ; 2930 ; 1600 ; 1430 ; 849 ; 747.

Exemple 2

1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

1ère étape

- 5 Ester éthylique de l'acide 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxylique

Un mélange contenant la 5-(2-chlorobenzoyl)-8-(éthoxycarbonyl)-6,7,8,9-tétrahydro-3H-pyrido [4',3':4,5] thieno [3,2 - f] [1,4] diazépine 2-thione (3 g, 0,007 mol) et l'hydrazide de l'acide phénylacétique (1,18 g, 0,0077 mol) est chauffé au reflux dans du toluène anhydre (40 ml)
 10 durant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante, le précipité est filtré sur fritté puis agité dans un mélange de solvant (éther isopropylique/dichlorométhane/isopentane : 90/8/2) durant 12 heures. Le solide est filtré sur fritté puis lavé à l'éther isopropylique, à l'isopropanol puis à l'isopentane. Après séchage sous vide durant 12 heures, on obtient 2,8 g (76 %) d'un solide de couleur beige. Point de fusion : 192°C.

- 15 RMN¹H (400MHz CDCl₃, δ) : 1,26 (t, 3H) ; 1,63-2,03 (m, 2H) ; 3,12 (m, 1H) ; 3,85 (m, 1H) ; 4,18 (m, 3H) ; 4,45 (s, 1H) ; 4,47 (q, 2H) ; 4,82 (m, 1H) ; 5,61 (d, 1H) ; 7,17-7,34 (m, 9H).

IR (cm-1): 1694 VC=O(carbamate); 1434; 1420; 1232; 1126; 758; 727.

20 2ème étape

1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Un mélange contenant l'ester éthylique de l'acide 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxylique
 25 (3,69 g, 0,0071 mol) et de l'hydroxyde de potassium (4,4 g, 0,078 mol) est chauffé au reflux dans l'éthanol durant 6 heures puis on laisse sous agitation à température ambiante durant 48 heures. Le solide est filtré sur fritté, lavé avec un minimum d'éthanol. Après ajout d'eau, on extrait au dichlorométhane et sèche sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé et le produit est purifié par cristallisation dans un mélange acétate d'éthyle/isopropanol 50/50. On
 30 laisse 48 heures au réfrigérateur puis on filtre sur fritté en lavant avec un mélange de solvant: acétate d'éthyl-isopropanol (50-50). On lave enfin à l'isopentane et on sèche sous vide. On obtient 2,46 g (77%) du produit désiré sous la forme d'un solide de couleur beige. Point de fusion : 191-192°C.

RMN¹H (400MHz, CDCl₃, δ) : 1,30 (m, 1H) ; 1,89 (m, 1H) ; 2,51 (m, 1H) ; 2,50 (sé, 1H) ; 2,76 (m, 1H) ; 3,82 (q, 2H) ; 4,23 (dd, 1H) ; 4,44 (m, 2H) ; 5,33 (dd, 1H) ; 7,13-7,44 (m, 9H)

IR (cm⁻¹): 3422, 2928, 1602, 1427, 1419, 1045, 1033, 759, 725, 695.

5 **Exemple 3**

1-méthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion : 202°C.

Exemple 4

10 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion : 162°C.

Exemple 5

15 1-éthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion : 242°C.

Exemple 6

1-propyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

20 Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion > 260°C.

Exemple 7

1-phényl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 262°C

25 **Exemple 8**

1-pentyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 174°C

Exemple 9

1-hexyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 194-198°C

5 **Exemple 10**

1-(4-hydroxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 220-230°C

Exemple 11

10 1-(4-méthoxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 254-256°C

Exemple 12

15 1-(1-naphtyl-méthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 185-190°C

Exemple 13

1-(3-indolyl-méthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

20 Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 196-200°C

Exemple 14

1-phénéthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 216-218°C

25 **Exemple 15**

1-diphényl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 210-214°C

Exemple 16

1-éthoxyéthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 152°C

5 **Exemple 17**

1-cyclohexylméthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 188-190°C

Exemple 18

10 1-(3-hydroxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 242-246°C

Exemple 19

15 1-(diméthylaminoéthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 143-147°C

Exemple 20

1-méthyl-6-phényl-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

20 Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion = 240-244°C

Exemple 21

1-benzyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 238-242°C

25 **Exemple 22**

1-benzyl-6-phényl-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 214-218°C

Exemple 23

1-méthyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion = 262°C

5 **Exemple 24**

1-benzyl-6-(3-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 170°C

Exemple 25

10 1-méthyl-6-(3-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion = 160°C

Exemple 26

15 1-butyl-6-(2-méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion = 206°C

Exemple 27

1-benzyl-6-(2-méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

20 Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 2. Point de fusion = 110-120°C

Exemple 28

1-butyl-6-(2-méthoxyphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

Il est obtenu selon la méthode telle que décrite dans l'exemple 1. Point de fusion = 190°C

25 **Exemple 29**

6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-oxoéthyl]-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

On agite à une température voisine de 20°C et durant 72 heures, un mélange contenant le 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f]

1,2,4-triazolo [4,3-a] 1,4-diazépine (2,22g, 0,006 mol), l'acide 2-trifluorométhylphényl acétique (1,35g, 0,0066 mol), le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (1,26g, 0,0066 mol) et la triéthylamine (1 ml, 0,0066 mol) dans 40 ml de diméthylformamide anhydre. Le solvant est évaporé au rotavapeur en l'entraînant avec du toluène. Le brut de réaction est repris avec 30 ml de dichlorométhane, laver à l'eau et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée au rotavapeur. On ajoute ensuite environ 4 ml de dichlorométhane au mélange réactionnel puis on rajoute de l'éther jusqu'à précipitation. On agite quelques minutes puis on filtre sous vide en lavant le précipité à l'éther. On sèche le produit obtenu sous vide pour obtenir 2g (61%) du composé attendu sous forme d'un solide blanc. Point de fusion : 224-226 °C

HPLC- Conditions:

colonne: kromasyl C18 (150 x 4,6mm)

Phase mobile: Solution A: acide trifluoro acétique à 0,02%

Solution B: acétonitrile

15

Gradient :	Temps (min.)	%A	%B	Courbe
	0	90	10	linéaire
	5	90	10	
	14	30	70	
	15	10	90	
	25	10	90	
	25,5	90	10	
	55	90	10	

Temps de rétention (min.) : 14,82

Masse : MH⁺ (exp.) : 556,1 ; MH⁺(théorie) : 556,12

Exemple 30

20 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-thioxoéthyl]-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine

On chauffe durant 2 heures à une température proche de 80°C un mélange contenant le 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-oxoéthyl]-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine (1g, 0,0018 mol) et le réactif de Lawesson (0,73g, 0,0018 mol). On laisse agiter 14 heures à une température voisine de 20°C. On filtre le précipité sur fritté, lave avec 30 ml de toluène et 30 ml d'acétone, sèche sous vide. On isole le produit attendu par chromatographie flash sur colonne de silice avec un mélange dichlorométhane-méthanol (95-5) comme éluant

25 Solide blanc. Point de fusion: >260°C

HPLC- Conditions:

colonne: kromasyl C18 (150 x 4,6mm)

Phase mobile: Solution A: acide trifluoro acétique à 0,02%

Solution B: acétonitrile

Gradient :

Temps (min.)	%A	%B	Courbe
0	90	10	linéaire
5	90	10	
25	10	90	
30	10	90	
31	90	10	
60	90	10	

5

Temps de rétention (min.) : 17,3

Masse : MH⁺ (exp.) : 572,1 ; MH⁺(théorie) : 572,09**Exemple 31**

6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5]
 10 thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide

1ère étape

2-trifluorométhylphénylisothiocyanate

A une température voisine de 20°C et sous atmosphère d'argon, on ajoute goutte à goutte le
 2-trifluorométhylaniline (4,1 ml, 0,0325 mol) à un mélange contenant le thiophosgène (2,5 ml,
 15 0,0326 mol) dans 43 ml d'eau. On agite douze heures puis on rajoute 30 ml d'acétate d'éthyle.
 La phase organique est extraite à l'eau puis avec une solution en bicarbonate de sodium à 10% et
 enfin avec une solution de saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et
 le solvant est évaporé au rotavapeur. Le produit obtenu (6,85g, 100%) est sous la forme d'une
 huile marron qui est aussitôt utilisé pour la réaction suivante.

20 2ème étape

6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5]
 thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide

On agite durant 4 heures et à une température proche de 20°C, un mélange contenant le
 2-trifluorométhylphényl isothiocyanate (0,82g, 0,004mol) et le 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-
 25 tétrahydro-1-méthyl-4H-pyrido 4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine
 (1g, 0,0027 mol) dans 30 ml de 1,2-dichloroéthane. On évapore la moitié du solvant au
 rotavapeur puis on ajoute 10 ml d'éther. On agite 20 minutes à une température voisine de 20° et
 on filtre sur fritté puis on lave avec 20 ml d'éther, 20 ml d'éther isopropylique et 20 ml

d'isopentane. On sèche sous vide pour obtenir un solide de couleur crème (1,21g, 78%). Point de fusion: 190-192°C

RMN¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 1,72 (m, 1H) ; 2,23 (m, 1H) ; 2,62 (s, 3H) ; 3,40 (m, 1H) ; 4,30 (m, 2H) ; 4,84 (d, 1H) ; 5,35 (d, 1H) ; 5,68 (d, 1H) ; 7,31-7,70 (m, 8H) ; 9,30 (s, 1H).

5 IR: νNH(thiourée): 3250 cm⁻¹; 1607 cm⁻¹; 1525 cm⁻¹; 1381 cm⁻¹; 1317 cm⁻¹; 757 cm⁻¹

Exemple 32

6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxamide

On agite à température ambiante et durant 2 heures, un mélange contenant le
10 2-trifluorométhylphényle isocyanate (1,5g, 0,008 mol) et le 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine (2,1g, 0,0057 mol) dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane. On évapore à sec le mélange réactionnel. L'huile résiduelle est précipitée par addition d'acétate diisopropyle. Après filtration sur fritté, on lave à l'éther et sèche le solide à 65°C toute une nuit (2,2g, 69%). On obtient un poudre beige.
15 Point de fusion: 196-198°C.

RMN¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 1,63 (m, 1H) ; 2,12 (m, 1H) ; 2,61(s, 3H) ; 3,20 (m, 1H) ; 3,90 (m, 1H) ; 4,27 (d, 1H) ; 4,38 (d, 1H) ; 4,98 (d, 1H) ; 5,34 (d, 1H) ; 7,32-7,68 (m, 8H) ; 8,39 (s, 1H)

IR: νNH(urée): 3333 cm⁻¹ ; νC=O (carbonyle urée) : 1670 cm⁻¹ ; 1520 cm⁻¹ ; 1318 cm⁻¹ ;
20 1112 cm⁻¹ ; 764 cm⁻¹.

Exemple 33

6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylbenzyl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9 (8H)-carbothioamide

25 1ère étape

2-trifluorométhylbenzylisothiocyanate

Sur une heure à une température voisine de 20°C, on ajoute simultanément à une solution de thiophosgène (2,28g, 0,02 mol) dans 15 ml de dichlorométhane, une solution contenant le 2-trifluorométhylbenzylamine (3,50g, 0,02 mol) dans 50 ml de dichlorométhane et une solution
30 contenant du bicarbonate de sodium (3,4g, 0,04 mol) dans 55 ml d'eau. On agite durant 30 minutes. Le mélange réactionnel est décanté et la phase organique lavée avec 100 ml d'eau puis avec 100 ml d'une solution de saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé au rotavapeur. Le composé attendu est obtenu sous forme d'huile (3,50g, 81%). Compte tenu de sa réactivité, il est utilisé immédiatement pour la réaction
35 suivante.

2ème étape

6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylbenzyl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9 (8H)-carbothioamide

On agite à une température voisine de 20°C et durant 1 heure, un mélange contenant le
 5 2-trifluorométhylbenzylisothiocyanate (1g,0,0046 mol) et le 6-(2-chlorophényl)- 7,8,9,10
 tétrahydro-1-méthyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine
 (1,22g, 0,0033 mol) dans 20 ml de dichlorométhane. On évapore à sec le mélange réactionnel.
 A l'huile résiduelle est ajoutée 40 ml d'acétate d'éthyle. Après séparation de l'insoluble, le
 solvant est évaporé. On ajoute 40 ml d'éther isopropylique jusqu'à précipitation du produit puis
 10 on filtre sur fritté et on lave à l'éther isopropylique. On sèche le solide obtenu (1,2g, 63%) et
 l'on obtient une poudre beige. Point de fusion : 178-184°C.

RMN¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 1,68 (m, 1H) ; 2,21 (m,1H) ; 2,67 (s, 3H) ; 3,49 (m, 1H) ;
 4,20 (m, 2H) ; 4,86 (m, 1H) ; 5,11 (m, 2H) ; 5,38 (m, 1H) ; 5,60 (m, 1H) ; 6,03 (t, 1H) ;
 7,35-7,71 (m, 8H).

15 IR: νNH(thiourée): 3266 cm⁻¹ ; 1607 cm⁻¹ ; 1313 cm⁻¹ ; 1117 cm⁻¹ ; 761 cm⁻¹

Exemple 34

6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-benzyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f]
 [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxamide

On agite à température ambiante et durant 2 heures et demie, un mélange contenant le
 20 benzylisocyanate (133g, 0,01 mol) et le 6-(2-chlorophényl)- 7,8,9,10 tétrahydro-1-méthyl-4H-
 pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine (2,956g,0 0,008 mol)
 dans 50 ml de benzène. Le précipité est filtré puis lavé à l'éther puis cristallisé dans un mélange
 de solvant: éthanol-alcool isopropylique. On filtre à chaud puis on laisse cristalliser à froid toute
 la nuit. Après filtration des cristaux sur fritté, on lave à l'isopropanol puis à l'éther, sèche sous
 25 vide durant quatorze heures environ à une température voisine de 75°C (2,5g, 62,5%). Point de
 fusion: 146-149°C.

RMN¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ): 1,77 (m, 1H) ; 2,11 (m,1H) ; 2,66 (s, 3H) ; 3,19 (m, 1H) ;
 3,73 (m, 1H) ; 4,21 (d, 1H) ; 4,43 (t, 2H) ; 4,49 (d, 1H) ; 4,86 (d, 1H) ; 4,96 (t, 1H) ; 5,58
 (d,1H) ; 7,27-7,35 (m, 9H).

30 IR: νNH(urée): 3302 cm⁻¹ ; νC=O (carbonyle urée): 1653 cm⁻¹ ; 1550 cm⁻¹ ; 1268 cm⁻¹ ; 762
 cm⁻¹ ; 724 cm⁻¹

Exemple 35

ester phénylique de l'acide 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-
 f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxylique

A 0°C et sous atmosphère inerte, on ajoute goutte à goutte le phénylchloroformate (0,19 ml, 0,0015 mol) et la triéthylamine (0,2 ml, 0,0015 mol) à un mélange contenant le 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine (0,37g, 0,001 mol) dans 5 ml de dichlorométhane. On agite à

5 température ambiante durant deux heures. La phase organique est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant au rotavapeur, on reprend à l'éther jusqu'à précipitation. On purifie par chromatographie flash sur colonne de silice avec dichlorométhane-méthanol: 95-5 comme éluant et le filtrat de colonne est concentré au rotavapeur. On reprend à l'éther jusqu'à obtention d'un précipité blanc (0,15g, 31%).

10 Point de fusion: 218-220°C

HPLC- Conditions:

colonne: kromasyl C18 (150 x 4,6mm)

Phase mobile: Solution A: acide trifluoro acétique à 0,02%

Solution B: acétonitrile

15

Gradient :	Temps (min.)	%A	%B	Courbe
	5	90	10	linéaire
	25	30	70	
	30	30	70	
	31	90	10	
	45	90	10	

Temps de rétention (min.) : 14,82

Masse : MH⁺ (exp.) : 490,07 ; MH⁺(théorie) : 490,11

Exemple 36

20 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1,4-diméthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide

On agite durant deux heures et à une température voisine de 20°C, un mélange contenant le 2-trifluorométhylphénylisothiocyanate (0,3 ml, 0,0015 mol) et le 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10 tétrahydro-1,4-diméthyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4]

25 diazépine (0,383 mg, 0,001 mol) dans 10 ml de dichlorométhane anhydre. Le mélange réactionnel est évaporé à sec. On ajoute de l'acétate diisopropyle jusqu'à précipitation. Après filtration de l'insoluble, on évapore à sec. De l'éther est rajouté jusqu'à précipitation. Le précipité est filtré sur fritté et lavé à l'éther puis séché sous vide (0,35g, 59%) ce qui donne une poudre jaune clair. Point de fusion: 210-213°C

RMN¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 1,73 (m, 1H) ; 1,89 (d, 3H) ; 2,25 (d, 1H) ; 2,61 (s, 3H) ; 3,55 (m, 1H) ; 4,29-4,38 (m, 2H) ; 4,84 (d, 1H) ; 5,70 (d, 1H) ; 7,31-7,70 (m, 8H) ; 9,34 (s, 1H).

IR : νNH (thiourée) : 3408 cm⁻¹ ; 1525 cm⁻¹ ; 1319 cm⁻¹ ; 759 cm⁻¹

5 Exemple 37

1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide

On ajoute du trifluorométhylphénylisothiocyanate (0,56 g, 0,0027 mol) à un mélange contenant le 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thieno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine (0,8g, 0,0018 mol) dans du 1,2-dichoroéthane anhydre (13 ml). On agite à température ambiante durant 12 heures. Le précipité est filtré sur fritté puis lavé à l'éther isopropylique, à l'acétate d'éthyle puis à l'isopentane et enfin séché sous vide. On obtient 0,28g (24 %) de produit final sous forme d'un solide de couleur jaune pâle. Point de fusion : 239-240°C.

15 RMN¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) : 1,72 (m, 1H) ; 2,15 (m, 1H) ; 3,50 (m, 1H) ; 4,12 (m, 1H) ; 4,19 (d, 1H) ; 4,46 (q, 2H) ; 4,74 (d, 1H) ; 5,33 (d, 1H) ; 5,62 (d, 1H) ; 7,16-7,67 (m, 14H).

IR (cm⁻¹) : 3349, 1527, 1318, 1128, 756.

HPLC (UV) : 95,8 %

20 Les produits décrits dans le tableau ci-dessous qui constituent les exemples 38 à 142, sont obtenus selon les mêmes procédés que ceux décrits dans les exemples 29 à 37. Pf désigne le point de fusion de ces produits.

Ex	R	X	Y	R ₁	R _{2a}	R _{2b}	R ₃	Pf (°C)
38	2-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	165
39	2-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	165
40	3-F ₃ C-Ph	NH	O	2-Cl	H	H	Me	222-223
41	4-F ₃ C-Ph	NH	O	2-Cl	H	H	Me	243-245
42	2-isoPr-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	212-213
43	2-NC-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	232-236
44	2-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Et	225-230
45	2-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	H	250-255
46	2-terBu-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	180-182
47	1-naphtyl	NH	S	2-Cl	H	H	Me	194-196

48	2-Ph-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	165-170
49	2-F ₃ CO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	220-223
50	2-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	200-203
51	2-F-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	206-208
52	2-Et-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	178-180
53	2-PhO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	230-232
54	2-Pr-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	190-195
55	2-EtO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	204-206
56	Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	206-210
57	2-Br-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	190-195
58	2-EtOC(O)-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	166-170
59	2-MeS-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	178-180
60	2-morpholino-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	242-246
61	2-NO ₂ -Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	190-192
62	2,6-isoPr-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	160-165
63	2,6-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	198-201
64	2,5-(MeO)-Ph	NH	O	2-Cl	H	H	Me	258-260
65	2-MeO-5-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	203-206
66	2,4-(MeO)-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	194-196
67	2-Cl-5-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	218-220
68	2-Me-5-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	236-240
69	2,3-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	230-232
70	2,5-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	192-196
71	2,5-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	234-236
72	2-Cl-4-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	206-208
73	2-Me-3-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	248-252
74	2-Me-5-F-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	202-204
75	2,3-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	225-228
76	2-F ₃ C-4Br-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	212-214
77	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	248-250
78	2-NO ₂ -4-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	262-264
79	2-MeO-4-NO ₂ -Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	230-233
80	2,5-Br-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	260-264
81	2-MeO-5-NO ₂ -Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	205-208
82	2-Cl-4-NO ₂ -Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	244-248
83	2-Cl-5-NO ₂ -Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	252-254

84	2-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Pr	229-230
85	2-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Bu	216
86	3-Ph-6-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	260-262
87	2-F ₃ C-Ph	NH	S	-	H	H	Me	178-185
88	2-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Ph	190-194
89	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Pr	255-260
90	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Bu	197-200
91	2-NO ₂ -4-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	215-220
92	2-MeSO ₂ -Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	190-195
93	2-F ₃ C-4-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	204-206
94	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	4-Cl	H	H	Bz	170-179
95	2-F ₃ C-Ph	NH	S	4-Cl	H	H	Me	192-196
96	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	pentyl	202-204
97	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	hexyl	103-105
98	3,5-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	>260
99	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	3-Cl	H	H	Bz	165-170
100	2-NO ₂ -4-F-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	176-180
101	2-NO ₂ -4-NC-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	206-210
102	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	1-naphthyl -méthyl	215-218
103	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	3-indolyl -méthyl	231-235
104	2-MeS-5-F ₃ C-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	185-189
105	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	3-Cl	H	H	Me	192-196
106	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	212-214
107	2-NO ₂ -4-HO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	225-230
108	2-NO ₂ -5-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	196-200
109	2-NO ₂ -5-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	202-204
110	2-NO ₂ -4-EtO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	213-215
111	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	4-MeO-Bz	178-180
112	2-NO ₂ -4-Cl-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	226-230
113	2-Br-4-Me-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	178-180
114	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	4-HO-Bz	196-197
115	2-F ₃ C-4-NO ₂ -Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Me	175-180
116	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	H	H	H	Bz	201-202
117	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Ph-C ₂ H ₄	165-170

118	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	EtOC ₂ H ₄	145-153
119	3-NO ₂ -pyridinyl	NH	S	2-Cl	H	H	Me	224-226
120	4-MeO-Ph	CH ₂	O	2-Cl	H	H	Me	178-180
121	2-indolyl	-	O	2-Cl	H	H	Me	> 260
122	3-indolyl	CH ₂	O	2-Cl	H	H	Me	190-192
123	4-HO-Ph	C ₂ H ₄	O	2-Cl	H	H	Me	175-180
124	2-F ₃ C-Ph	-	O	2-Cl	H	H	Me	180-182
125	4-HO-Ph	CH ₂	O	2-Cl	H	H	Me	188-190
126	5-MeO-2-indolyl	-	O	2-Cl	H	H	Me	> 250
127	Ph	-	O	2-Cl	H	H	Me	246-248
128	Ph	-	S	2-Cl	H	H	Me	200-202
129	5-MeO-2-indolyl	-	S	2-Cl	H	H	Me	> 260
130	2-NO ₂ -Ph	CH ₂	O	2-Cl	H	H	Me	204-206
131	2-F ₃ C-Ph	CH ₂	S	2-Cl	H	H	Me	> 260
132	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	4-Cl	H	H	Me	185-190
133	2-NO ₂ -Ph	CH ₂	S	2-Cl	H	H	Me	180-185
134	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-MeO	H	H	Bu	220-224
135	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-MeO	H	H	Bz	150-154
136	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Me	H	H	Bu	191-193
137	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Me	H	H	Bz	175
138	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	Ph-Ph	237-240
139	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	cyclohexyl méthyl	204-206
140	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	(Me) ₂ N- C ₂ H ₄	179-182
141	2-NO ₂ -4-MeO-Ph	NH	S	2-Cl	H	H	3-HO-Bz	212-217
142	2-pyridinyl	NH	S	2-Cl	H	H	Me	216-218
143	Ph	S	S	2-Cl	H	H	Me	264-266
144	Ph	O	O	2-Cl	H	H	Me	178-180

Etude pharmacologique

Etude de liaison aux récepteurs de la somatostatine

L'affinité des composés de l'invention sur les récepteurs humains de la somatostatine, est déterminée par la mesure de l'inhibition de la liaison de la somatostatine-14 marquée à l'iode-125 ([125I-Tyr11]SRIF-14) sur les récepteurs de cellules CHO-K1 transfectées.

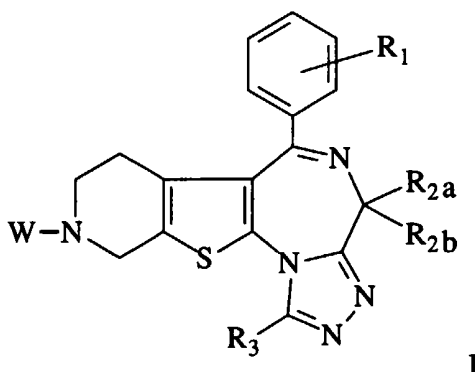
Les gènes humains codant pour chacun des sous types de récepteurs de la somatostatine, sst1, sst2, sst3, sst4 et sst5, ont été isolés et sous-clonés (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 251-255 ; *J. Biol. Chem.* 1992, 267, 20422-20428 ; *Mol. Pharmacol.* 1992, 42, 2136-2142 ; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 4196-4200 ; *Mol. Pharmacol.* 1994, 46, 291-298). Les vecteurs d'expression ont été construits et des lignées cellulaires clonées ont été obtenues par transfection dans des cellules de mammifères CHO-K1. Le plasmide pRSV-neo a été inclus comme facteur de sélection.

Les cellules CHO-K1 qui expriment de façon stable les récepteurs humains de la somatostatine sont cultivées dans du milieu RPMI 1640 contenant 10% de sérum de veau fœtal et 0,4 mg/ml de généticine. Les cellules sont collectées par de l'EDTA à 0.5 mM et centrifugées à 500 g pendant 5 minutes à 4°C. Le culot est resuspendu dans du Tris 50 mM, pH 7,4 et centrifugé deux fois à 500 g pendant 5 minutes à 4°C. Les cellules sont lysées par sonication puis centrifugées à 39000 g pendant 10 minutes à 4°C. Le culot est resuspendu dans le même tampon et centrifugé à 50000 g pendant 5 minutes à 4°C. Les membranes cellulaires obtenues sont conservées à -80°C jusqu'au jour des expériences.

Les expériences d'inhibition compétitives de la liaison de [125I-Tyr11]SRIF-14 sont conduites en duplicat dans des plaques 96 puits. Les membranes cellulaires à 10 (sst2 et sst5) ou 20 (sst1, sst3 et sst4) µg de protéines/puits, ont incubées avec [125I-Tyr11]SRIF-14 à 0,05 nM (sst2) ou 0,1 nM (sst1, sst3, sst4 ou sst5) pendant 500 (sst3), 60 (sst1 et sst2), 70 (sst5) ou 90 (sst4) minutes à 37°C dans du tampon HEPES 50 mM, pH 7,4, BSA 0,2 %, MgCl₂ 5 mM, Trasylol 200 KIU/ml, bacitricin 0,02 mg/ml, fluorure de phénylméthylsulphonyl 0,02 mg/ml.

Après la période d'incubation, [125I-Tyr11]SRIF-14 libre ou liée aux récepteurs de la somatostatine est séparée sur une unité de filtration (Filtermate 196, Packard) avec des plaques filtrantes Unifilter GF/C (Packard) prétraitées par du polyéthylènimine à 0,1 %. Après lavage avec de l'HEPES 50 mM, la radioactivité présente sur les filtres est mesurée par un compteur Top Count (Packard).

La liaison spécifique obtenue en soustrayant la liaison non-spécifique (déterminée en présence de 0,1 μM de somatostatine-14) de la liaison totale. Les résultats sont analysés par régression non-linéaire (MDL) et les constantes d'inhibition (K_i) déterminées sont comprises entre 10 et 10000 nM

REVENDICATIONS**1. Utilisation d'un composé de formule générale I**

dans laquelle

5 W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule $R-X-C(Y)-$;

R représente un radical aryle ou hétéroaryle, les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués ;

X représente un radical de formule $-(CH_2)_n-Z$ dans laquelle Z représente une liaison covalente, NH, O ou S et n un entier de 0 à 2 ;

10 Y représente O ou S ;

R_1 représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, le radical hydroxy, halo, un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur ;

15 R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ; un radical alkyle inférieur, alkényle inférieur ou alkynyle inférieur, les radicaux alkyle, alkényle et alkynyle étant éventuellement substitué ; ou un radical $R_{21}Z_{21}-$ dans lequel Z_{21} représente O, C(O), OC(O), S, et R_{21} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle ;

20 R_3 représente l'atome d'hydrogène, le radical halo, nitro ou cyano, un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, aryloxyalkyle inférieur, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués ; ou un radical $R_{31}Z_{31}-$ dans lequel Z_{31} représente O,

C(O), OC(O), S, et R₃₁ représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle inférieur ;

ou d'un sel de ce produit, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est impliqué.

2. Utilisation d'un composé selon la revendication 1, caractérisée en ce que

W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule R-X-C(Y)- ;

R représente un radical aryle ou hétéroaryle, le radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur, alkoxy inférieur carbonyle, alkyle inférieur sulfonyle, halo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, aryle, aryloxy, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ;

R₁ représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, le radical hydroxy, halo, un radical alkyle inférieur, alkoxy inférieur, les radicaux alkyle et alkoxy étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux suivants : trifluorométhyle, alkoxy inférieur, amino, alkyl inférieur amino et dialkyl inférieur amino ;

R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment :

l'atome d'hydrogène ;

un radical alkyle inférieur, alkényle inférieur ou alkynyle inférieur, les radicaux alkyle, alkényle et alkynyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi :

halo ; un radical -NR₂₂R₂₃ dans lequel R₂₂ et R₂₃ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle, arylsulfonyle, alkoxy inférieur carbonyle, aryloxy carbonyle, alkylcarbonyle, arylcarbonyle ou cycloalkylcarbonyle ; ou un radical -Z₂₂R₂₄ dans lequel Z₂₂ représente O, S, C(O) OC(O) et R₂₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, alkylsulfonyle, cycloalkylsulfonyle ou arylsulfonyle ;

un radical $R_{21}Z_{21}$ - dans lequel Z_{21} représente O, C(O), OC(O), S, et R_{21} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle ;

R_3 représente :

l'atome d'hydrogène, le radical halo, nitro ou cyano ;

5 un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle inférieur, aryloxyalkyle inférieur, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle inférieur, les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle cycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :

10 halo ; aryle ; $-NR_{32}R_{33}$ dans lequel soit R_{32} et R_{33} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, arylalkyle ou alkylcarbonyle, soit R_{32} et R_{33} forment, avec l'atome d'azote sur lequel ils sont attachés, un hétérocycloalkyle ; ou $-Z_{32}-R_{34}$ dans lequel Z_{32} représente O, C(O), OC(O), S, S(O) ou SO_2 et R_{34} représente l'atome d'hydrogène, un
15 radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle inférieur ;

un radical $-Z_{31}R_{31}$ dans lequel Z_{31} représente O, C(O), OC(O), S, et R_{31} représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle.

3. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisée en ce que

W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule $R-X-C(Y)-$;

20 R représente un radical aryle ou hétéroaryle, le radical aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux suivants : alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur, alkoxy inférieur carbonyle, alkyle inférieur sulfonyle, halo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, aryle, aryloxy ou hétérocycloalkyle ;

25 R_1 représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, un radical halo, alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ;

R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ;

30 R_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical alkyle de 1 à 10 atomes de carbone, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle inférieur ou hétéroarylalkyle inférieur, les radicaux

alkyle, cycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :

aryle ; -NR₃₂R₃₃ dans lequel soit R₃₂ et R₃₃ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ; ou -Z₃₂-R₃₄ dans lequel Z₃₂ représente O et R₃₄ représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

4. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que

W représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule R-X-C(Y)- ;

R représente le radical phényle, naphyle, indolye ou pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les radicaux suivants : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, ter-butyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, méthylsulfonyl, éthylsulfonyl, chloro, fluoro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, phényle, phénoxy ou morpholino ;

X représente CH₂, C₂H₄, CH₂NH, NH, O, S ou une liaison covalente ;

Y représente O ou S ;

R₁ représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, un radical chloro, méthyle ou méthoxy ;

R_{2a} et R_{2b} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;

R₃ représente l'atome d'hydrogène, méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle, diméthylaminoéthyle, cyclohexylméthyle, phényle, diphényle, benzyle éventuellement substitué par le radical hydroxy ou méthoxy, phénéthyle, naphthylméthyle ou indolylméthyle.

5. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le produit de formule I répond à l'une des formules suivantes

- 1-butyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;

- 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;

- 1-méthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;

- 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-éthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 5 - 1-propyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-phényl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-pentyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 10 - 1-hexyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(4-hydroxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 15 - 1-(4-méthoxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(1-naphtyl-méthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(3-indolyl-méthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 20 - 1-phénéthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-diphényl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 25 - 1-éthoxyéthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-cyclohexylméthyl-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;

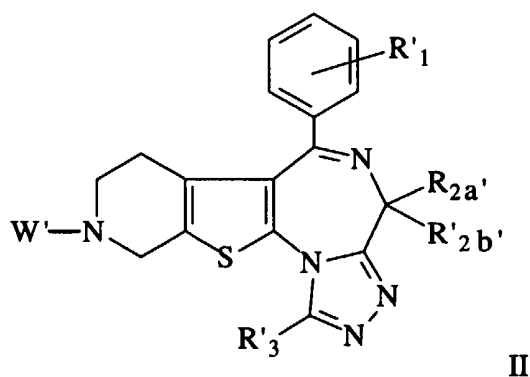
- 1-(3-hydroxybenzyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-(diméthylaminoéthyl)-6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 5 - 1-méthyl-6-phényl-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-phényl-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 10 - 1-méthyl-6-(4-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-(3-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 15 - 1-méthyl-6-(3-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-butyl-6-(2-méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 1-benzyl-6-(2-méthylphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 20 - 1-butyl-6-(2-méthoxyphényl)-7,8,9,10-tétrahydro-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-oxoéthyl]-4H-pyrido[4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 25 - 6-(2-chlorophényl)-7,8,9,10-tétrahydro-1-méthyl-9-[2-(2-trifluorométhylphényl)-1-thioxoéthyl]-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine ;
- 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide ;

- 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carboxamide ;
 - 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-(2-trifluorométhylbenzyl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine-9(8H)-carbothioamide ;
 - 5 - 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1-méthyl-N-benzyl-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carboxamide ;
 - ester phénylique de l'acide 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carboxylique ;
 - 6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-1,4-diméthyl-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carbothioamide ;
 - 10 - 1-benzyl-6-(2-chlorophényl)-7,10-dihydro-N-(2-trifluorométhylphényl)-4H-pyrido [4',3';4,5] thiéno [3,2-f] [1,2,4] triazolo [4,3-a] [1,4] diazépine -9(8H)-carbothioamide ;
- ou bien ses substituants R,X,Y, R₁, R_{2a}, R_{2b} et R₃ sont respectivement les suivants :
- 2-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 15 - 2-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-isoPr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Et ;
 - 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; H ;
 - 20 - 2-terBu-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 1-naphtyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-F₃CO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 25 - 2-Et-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-PhO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-Pr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-EtOC(O)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 30 - 2-MeS-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-MeO-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2,4-(MeO)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
 - 2-Cl-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

- 2-Me-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,3-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5 - 2-Me-5-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - 2,5-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-5-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Me ;
- 15 - 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 2-MeSO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 20 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; pentyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 25 - 2-NO₂-4-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 1-naphthyl-méthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-indolyl-méthyl ;
- 2-MeS-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 30 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-EtO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 35 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-MeO-Bz ;
- 2-NO₂-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Br-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-HO-Bz ;

- 2-F₃C-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-C₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; EtOC₂H₄ ;
- 5 - 3-NO₂-2-pyridinyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; - ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - 2-NO₂-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bz ;
- 15 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; cyclohexylméthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; (Me)₂NC₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-HO-Bz ;
- Ph ; S ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me.

20 6. Composé de formule générale II dans laquelle



dans laquelle

W' représente l'atome d'hydrogène ou un radical de formule R'-X'-C(Y')- ;

25 R' représente le radical phényle, naphyle, indolye ou pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les radicaux suivants : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, ter-butyle, méthoxy, éthoxy, méthylthio, éthylthio, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle,

méthylsulfonyle, éthylsulfonyle, chloro, fluoro, bromo, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxy, nitro, cyano, phényle, phénoxy ou morpholino ;

X' représente CH_2 , C_2H_4 , CH_2NH , NH , O , S ou une liaison covalente ;

Y' représente O ou S ;

5 R'₁ représente un ou plusieurs groupes, identiques ou différents, choisis parmi : l'atome d'hydrogène, un radical chloro, méthyle ou méthoxy ;

R'_{2a}' et R'_{2b}' représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical méthyle ;

R'₃ représente l'atome d'hydrogène, méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle, diméthylaminoéthyle, cyclohexylméthyle, phényle, 10 diphényle, benzyle éventuellement substitué par le radical hydroxy ou méthoxy, phénéthyle, naphtylméthyle ou indolylméthyle.

à l'exclusion des composés de formule II dans laquelle

W' représente l'atome d'hydrogène, R'₁ représente le radical chloro en position ortho ; R'_{2a}' et R'_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R'₃ représente le radical méthyle ; et

15 W' représente un radical de formule R'-X'-C(Y')- et

- X' représente NH ; Y' représente O ; R'₁ représente le radical chloro en position ortho ; R'_{2a}' et R'_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R'₃ représente le radical méthyle ; R' représente le 4-terbutylphényle, 4-trifluorométhylphényle, 4-méthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 2,3-dichlorophényle, 2,4-(difluoro)phényle, 4-phénoxy- 20 phényle ;

- X' représente NH ; Y' représente S ; R'₁ représente le radical chloro en position ortho ; R'_{2a}' et R'_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R'₃ représente le radical méthyle ; R' représente le 4-terbutylphényle, 2,4-diterbutylphényle, 2-trifluorométhylphényle, 3-trifluorométhylphényle, 4-trifluorométhylphényle, 4-méthoxyphényle, 3,4,5-triméthoxyphényle, 4-fluorophényle, 4-(méthylsulfonyl)phényle ; 25

- X' représente CH_2NH ; Y' représente O ; R'₁ représente le radical chloro en position ortho ; R'_{2a}' et R'_{2b}' représentent l'atome d'hydrogène ; R'₃ représente le radical méthyle ; R' représente phényle ;

7. Composé de formule générale II selon la revendication 6, dans laquelle W' représente R'- 30 X'-C(Y')- et les substituants R', X', Y', R'₁, R'_{2a}', R'_{2b}' et R'₃ représentent respectivement :

- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH₂NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5 - Ph ; O ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; Me ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 3-F₃C-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-F₃C-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - 2-isoPr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Et ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; H ;
- 2-terBu-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 15 - 1-naphtyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Ph-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃CO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 20 - 2-Et-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-PhO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Pr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-EtO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 25 - 2-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-EtOC(O)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeS-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-morpholino-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 30 - 2,6-isoPr-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,6-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-(MeO)-Ph ; NH ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,4-(MeO)-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 35 - 2-Cl-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,3-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2,5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

- 2,5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-3-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me-5-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5 - 2,3-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 10 - 2,5-Br-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeO-5-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl-5-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 15 - 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 3-Ph-6-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Pr ;
- 20 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-MeSO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 25 - 2-F₃C-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; pentyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;
- 3,5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Bz ;
- 30 - 2-NO₂-4-F-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-NC-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 1-naphthyl-méthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-indolyl-méthyl ;
- 2-MeS-5-F₃C-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 35 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 3-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-HO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-5-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

- 2-NO₂-5-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-EtO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-MeO-Bz ;
- 2-NO₂-4-Cl-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5 - 2-Br-4-Me-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 4-HO-Bz ;
- 2-F₃C-4-NO₂-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; H ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-C₂H₄ ;
- 10 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; EtOC₂H₄ ;
- 3-NO₂-2-pyridinyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-MeO-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-indolyl ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 3-indolyl ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 15 - 4-HO-Ph ; C₂H₄ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 4-HO-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5-MeO-2-indolyl ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; - ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 20 - Ph ; - ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 5-MeO-2-indolyl ; - ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-Ph ; CH₂ ; O ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-F₃C-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 25 - 2-NO₂-Ph ; CH₂ ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-MeO ; H ; H ; Bz ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bu ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Me ; H ; H ; Bz ;
- 30 - 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Ph-Ph ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; cyclohexyl méthyl ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; (Me)₂NC₂H₄ ;
- 2-NO₂-4-MeO-Ph ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; 3-HO-Bz ;
- 2-pyridinyl ; NH ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 35 - Ph ; S ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- Ph ; O ; S ; 2-Cl ; H ; H ; Me ;

mais également les composés de formule II dans laquelle W' représente l'atome d'hydrogène et les substituants R¹, R_{2a}, R_{2b}' et R³ représentent respectivement :

- 2-Cl ; H ; H ; butyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; benzyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Cl ; H ; H ; H ;
- 5 - 2-Cl ; H ; H ; ethyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; propyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; Ph ;
- 2-Cl ; H ; H ; pentyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; hexyl ;
- 10 - 2-Cl ; H ; H ; 4-HO-Bz ;
- 2-Cl ; H ; H ; 4-MeO-Bz ;
- 2-Cl ; H ; H ; 1-naphtyl-méthyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; 3-indolyl-méthyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; Ph-C₂H₄ ;
- 15 - 2-Cl ; H ; H ; Ph-Ph ;
- 2-Cl ; H ; H ; EtOC₂H₄ ;
- 2-Cl ; H ; H ; cyclohexylméthyl ;
- 2-Cl ; H ; H ; 3-OH-Bz ;
- 2-Cl ; H ; H ; (Me)₂NC₂H₄ ;
- 20 - H ; H ; H ; Me ;
- 4-Cl ; H ; H ; Bz ;
- H ; H ; H ; Bz ;
- 4-Cl ; H ; H ; Me ;
- 3-Cl ; H ; H ; benzyl ;
- 25 - 3-Cl ; H ; H ; Me ;
- 2-Me ; H ; H ; butyl ;
- 2-Me ; H ; H ; benzyl ;
- 2-MeO ; H ; H ; butyl.

8. A titre de médicament, un composé de formule générale II selon l'une des revendications 6 à
30 7.

9. Composition thérapeutique contenant, à titre de principe actif, au moins un médicament selon la revendication 8, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 559510
FR 9807509

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	M. DOLY ET AL.: "Prevention of chloroquine-induced electroretinographic damage by a new platelet-activating factor antagonist, BN 50730" OPHTHALMIC RESEARCH, vol. 25, 1993, pages 314-318, XP002096621 Basel, CH * page 315, colonne 2, composé BN 50730 et page 318, colonne 1, lignes 7-10 *	1
X	R. RABINOVICI ET AL.: "Platelet Activating Factor (PAF) and Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFalpha) interactions in endotoxemic shock : studies with BN 50739, a novel PAF antagonist" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 255, no. 1, 1990, pages 256-263, XP002096622 Baltimore, US * page 258, colonne 2, alinéa 3 - alinéa 4; figure 1 *	1
X	EP 0 638 560 A (YOSHITOMI) 15 février 1995 * revendication 1 *	1
X	EP 0 367 110 A (EISAI) 9 mai 1990 * exemples 20,21,43,46,89,94,97 et préparation 7, page 67 *	6
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
15 mars 1999		Alfaro Faus, I
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

DOMAINES TECHNIQUES
RECHERCHES (Int.CL.6)

C07D
A61K