

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 07.02.91.

30 Priorité :

43 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 14.08.92 Bulletin 92/33.

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

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : ROUSSEL-UCLAF Société anonyme
à Directoire et Conseil de Surveillance — FR.

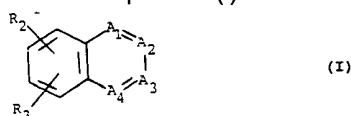
72 Inventeur(s) : Clémence François, Fortin Michel et
Haesslein Jean-Luc.

73 Titulaire(s) :

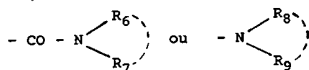
74 Mandataire : Bourgouin André Roussel-Uclaf.

54 Nouveaux dérivés bicycliques azotés, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus,
leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

57 L'invention concerne les produits (I):



dans laquelle R₂ et R₃ représentent hydrogène, halogène,
hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle,
acyle carboxy, cycloalkyle, alkyle, alkényle, alkynyle, alky-
loxy ou alkylthio, aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou
arylthio,



A₁, A₂, A₃ et A₄ représentent un azote ou -C-R₄ tel que:

R₄ représente hydrogène, hydroxyle, mercapto, cyano,
benzoyle, acyle, carboxy, cycloalkyle, alkyle, alkényle, al-
kynyle, alkyloxy ou alkylthio, aryle, arylalkyle, arylalkényle,
aryloxy ou arylthio,

-R₅-Y avec R₅ représente alkylène, -NH-, -O(CH₂)_n- ou -
S(CH₂)_n-, et Y représente -Y₁-B-Y₂ dans lequel Y₁ repré-
sente un aryle ou hétéroaryle, B représente une simple liai-
son entre Y₁ et Y₂, -CO-, -CO-NH-, -NH-CO-, -NH-(CH₂)_n-, -
O-(CH₂)_n-, ou -S-(CH₂)_n-, et Y₂ représente

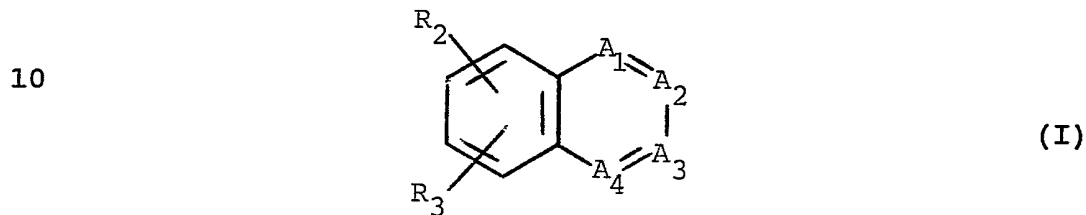
soit, si B représente une simple liaison, un hydrogène ou
halogène, un hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, car-
boxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole ou isoxazole,
soit, quelle que soit la valeur de B, les valeurs définies pour
Y₁.

Ces produits présentent d'intéressantes propriétés phar-
macologiques qui justifient leur emploi comme médica-
ments.



La présente invention concerne de nouveaux dérivés bicycliques azotés, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

La présente invention a pour objet les produits de formule (I):



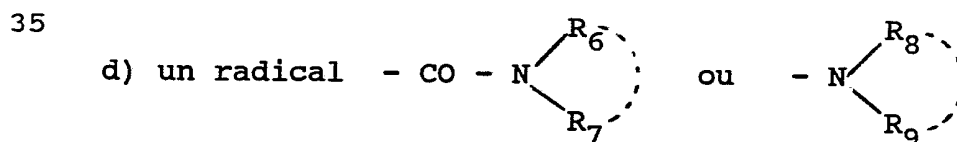
15 dans laquelle:

R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent:

a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,

b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,

25 c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique
30 comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,



dans lesquels:

ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent:

- un atome d'hydrogène,
 - un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
 - un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 - un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- ou bien R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,

A_1 , A_2 , A_3 et A_4 , identiques ou différents, représentent un atome d'azote ou le radical $-C-R_4$ tel que:

||

soit R_4 représente le radical R_1 tel que R_1 représente:

5 a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,

b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkyl-
10 thio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,

c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces
15 radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les
20 atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

soit R_4 représente le radical $-R_5-Y$ tel que:

- R_5 représente:

a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, ren-
25 fermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical $-OZ$ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement
30 substitué par un acide aminé,

b) un radical $-NH-$, $-O(CH_2)_n-$ ou $-S(CH_2)_n-$ dans lequel n représente un entier de 0 à 4,

Y représente le radical $-Y_1-B-Y_2$ dans lequel:

Y_1 représente un radical aryle monocyclique comprenant 5
35 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par

un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R_2 ou R_3 ,

B représente:

soit une simple liaison entre Y_1 et Y_2 ,

- 5 soit l'un des radicaux divalents suivants: $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$,
 $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ ou $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ avec n
représentant les valeurs 0 à 4,

Y_2 représente:

- soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène
10 ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole ou isoxazole,

soit, quelle que soit la valeur de B et Y_2 étant identique ou différent de Y_1 , les valeurs définies pour Y_1 ,

- 15 étant entendu que:

d'une part les produits de formule (I) sont tels que A_1 , A_2 , A_3 et A_4 sont tels que l'un au moins et deux au plus représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical $-R_5 - Y$ dans lequel Y représente le radical $Y_1 - B - Y_2$ dans lequel Y_2 est choisi parmi les valeurs définies pour Y_1 , sachant que si l'un de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 représente un radical méthine substitué par benzyle alors un autre de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 représente $-R_5 - Y$;

- d'autre part les produits de formule (I) ne peuvent pas représenter les produits suivants:

ou bien l'un de R_2 et R_3 représente le radical méthyle ou méthoxy, A_1 représente le radical méthine substitué par le radical benzyle, A_2 et A_4 représentent un atome d'azote et A_3 représente le radical méthine substitué par le radical phény-
30 le,

ou bien R_2 et R_3 représentent l'atome d'hydrogène ou le radical méthyle et A_1 , A_2 , A_3 et A_4 sont tels que:

- deux représentent le radical méthine substitué par le radical benzyle,

- 35 - l'un représente un atome d'azote,

- et le dernier représente un atome d'azote ou un radical méthine ,

ou bien A_1 représente un radical méthine, A_2 représente le

- radical méthine substitué par le radical méthyle lui-même substitué par le radical hydroxyle ou le radical acétyle, A_3 représente un atome d'azote, R_2 et R_3 en position 6 et 7 représentent tous deux un radical alkyloxy renfermant au plus 3 atomes de carbone et A_4 représente le radical méthine substitué par un radical $-(CH_2)_n - Ar$ dans lequel n représente un entier de 0 à 2 et Ar représente un radical aromatique,
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères,
- ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- Il est entendu que lorsque R_1 représente un radical hydroxyle ou mercapto, le radical $-C-R_4$ peut également être
- $$\parallel$$
- sous les formes tautomères respectives de radical oxo ou thioxo,
- Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit:
- le terme atome d'halogène désigne de préférence l'atome de chlore, mais peut aussi représenter un atome de fluor, de brome ou d'iode,
 - le terme radical acyle désigne de préférence un radical ayant au plus 7 atomes de carbone tel que le radical acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle, mais peut également représenter un radical valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonyle ou carbamoyle: on peut également citer le radical formyle;
 - le terme carboxy estérifié désigne de préférence un groupe alkyloxy inférieur carbonyle tel que méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou un groupe benzyloxycarbonyle.
 - le terme cycloalkyle désigne de préférence un radical cyclopropyle, cyclopentyle ou cyclohexyle mais également cyclobutyle
 - le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne de préférence les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle mais peut

également représenter un radical pentyle ou hexyle et particulièrement isopentyle et isohexyle,

- le terme radical alkényle linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical vinyle, allyle, 1-propényle, butényle et
5 particulièrement butèn-1-yl, ou pentényle

- le terme radical alkynyle linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical éthynyle, propargyle, butynyle ou pentynyle,

- le terme radical alkyloxy linéaire ou ramifié désigne de
10 préférence les radicaux méthoxy ou éthoxy, mais peut aussi représenter un radical propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire.

- le terme radical alkylthio linéaire ou ramifié désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle peut représenter, par
15 exemple, les valeurs indiquées ci-dessus pour le radical alkyle; le radical alkylthio représente de préférence les radicaux méthylthio ou éthylthio, mais peut aussi représenter un radical propylthio, isopropylthio, n-butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, isopentylthio ou isohexylthio

20 - le terme radical aryle désigne les radicaux monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques ou hétérocycliques, étant entendu que les radicaux hétérocycliques peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces
25 radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou différents:

- le terme radical monocyclique désigne de préférence les radicaux qui renferment 5 ou 6 chaînons comme radical monocyclique carbocyclique, on peut citer le radical phényle;
30 parmi les radicaux monocycliques hétérocycliques, on peut citer, par exemple, les radicaux thiényle, furyle, pyrannyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, thiazolyle, oxazolyle, furazan-
35 nyle, pyrrolinyle tel que 2,3-dihydro pyrrolinyle, imidazolinyle tel que 4,5-dihydro imidazolinyle, pyrazolinyle tel que 2,3-dihydro pyrazolinyle ainsi que les isomères de position du ou des hétéroatomes que ces radicaux peuvent renfermer tels

que, par exemple, les radicaux isothiazolyle ou isoxazolyle,
 - le terme radical constitué de cycles condensés désigne de
 préférence les radicaux qui renferment 8 à 14 chaînons:
 parmi les radicaux constitué de cycles condensés carbocycli-
 5 ques, on peut citer, par exemple, les radicaux naphtyle et
 phénanthryle,
 parmi les radicaux constitués de cycles condensés hétérocycli-
 ques, on peut citer, par exemple, le benzothiényle, le naph-
 to[2,3-b]thiényle, l'indanyle, l'indényle, le thianthrényle,
 10 l'isobenzofurannyle, le chroményle, le xanthényle, le phénoxa-
 thiinyle, l'indolizinyne, l'isoindolyle, le 3H-indolyle,
 l'indolyle, l'indazolyle, le purinyle, le quinolizinyne,
 l'isoquinolyle, le quinolyle, le phtalazinyle, le naphtyridi-
 nyle, le quinoxalinyle, le quinazolinyne, le cinnolinyne, le
 15 ptéridinyne, le carbazolyle, le bêta-carbolinyne, l'acridi-
 nyle, le phénazinyle, le phénothiazinyne, le phénoxazinyle,
 l'indolinyne, l'isoindolinyne ou encore les systèmes polycy-
 cliques condensés constitués de monocycles hétérocycliques
 tels que définis, par exemple, ci-dessus comme par exemple le
 20 furo[2,3-b]pyrrole ou le thiéno[2,3-b]furanne.

Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer les
 radicaux phényle, naphtyle, thiényle tel que thién-2-yle et
 thién-3-yle, furyle tel que fur-2-yle, pyridyle tel que pyrid-
 -3-yle, pyrimidyle, pyrrolyle, thiazolyle, isothiazolyle,
 25 diazolyle, triazolyle, tétrazolyle, thiadiazolyle, thiatriazo-
 lyle, oxazolyle, oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle,; des
 groupes hétérocycliques condensés contenant au moins un hété-
 ro-atome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, par
 exemple benzothiényle tel que benzothién-3-yle, benzofuryle,
 30 benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle,
 indolyle ou purinyle;

de tels radicaux aryles peuvent éventuellement être substitués
 comme par exemple le radical pyrrolyl N-substitué, par exemple
 N-méthylpyrrolyle, le radical 3- ou 4-isoxazolyle substitué,
 35 par exemple, 3-aryl-5-méthylisoxazol-4-yle, le groupe aryle
 étant par exemple, un groupe phényle ou halophényle;

- les termes arylalkyle et arylalkényle désignent des radicaux
 dans lesquels respectivement les radicaux alkyle, alkényle et

aryle peuvent prendre les valeurs définis ci-dessus pour ces radicaux;

comme exemples de tels radicaux arylalkyle on peut citer les radicaux benzyle, diphénylméthyle, triphénylméthyle, naphtyl-
5 méthyle, indénylméthyle, thiénylméthyle tel que thién-2-yl-
méthyle, furylméthyle tel que furfuryle, pyridylméthyle, pyrimidylméthyle ou pyrrolylméthyle, étant entendu que dans la liste non exhaustive d'exemples de radicaux telle que citée ci-dessus, le radical alkyle peut être représenter tout aussi
10 également par les radicaux éthyle, propyle ou butyle tel que, par exemple, dans le radical phényléthyle;

comme exemples de radicaux arylalkényle, on peut citer les exemples donnés ci-dessus de radicaux arylalkyle dans lesquels le radical alkyle est remplacé par un radical alkényle tel que
15 par exemple dans les radicaux phénylvinyle ou phénylallyle, étant entendu que dans ces radicaux le radical phényle peut être remplacé tout aussi également par un radical naphtyle, pyridyle ou encore par exemple l'un des radicaux aryles tels que définis ci-dessus dans la liste non exhaustive des radi-
20 caux arylalkyle.

- les termes aryloxy et arylthio désignent des radicaux dans lesquels le radical aryle peut prendre les valeurs définis ci-dessus pour ce radical;

de façon non exhaustive on peut citer des exemples de tels
25 radicaux aryloxy et arylthio tels que, par exemple, les radicaux phénoxy, naphtyloxy, pyridyloxy, phénylthio et naphtylthio.

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit:

- les termes radical monocyclique et radical constitué de
30 cycles condensés désignent les radicaux aryle soit les radicaux carbocycliques ou hétérocycliques insaturés tels que définis ci-dessus mais désignent également les radicaux hétérocycliques saturés étant entendu que les radicaux hétérocycliques tels que définis ci-dessus peuvent renfermer un ou
35 plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques ou

différents:

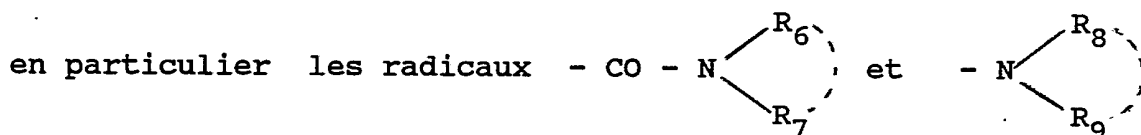
parmi les radicaux monocycliques hétérocycliques saturés, on peut citer, par exemple, les radicaux pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle ou morpholinyle,

parmi les radicaux constitués de cycles condensés hétérocycliques saturés, on peut citer, par exemple, le diaza-1,10 anthryle-4,

- le terme radical alkylène linéaire ou ramifié désigne de préférence les radicaux méthylène et éthylène mais également les radicaux n-propylène, isopropylène, n-butylène, isobutylène, sec-butylène et tert-butylène;

Ce radical alkylène peut être éventuellement substitué, par exemple, par un radical alkyle lui-même éventuellement substitué par un acide aminé choisi parmi les acides aminés naturels tels que, par exemple, la glycine, l'alanine, la leucine, l'isoleucine, la valine ou la phénylalanine.

Les radicaux amino que peuvent représenter l'un ou plusieurs des éventuels substituants des radicaux définis dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit et que peuvent représenter



désigne des radicaux dans lesquels à l'atome d'azote sont liés deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi l'atome d'hydrogène; les radicaux alkyle tels que définis ci-dessus pour donner de préférence les radicaux monoalkyl- ou dialkyl-amino dans lesquels les radicaux alkyles linéaires ou ramifiés renferment de 1 à 6 atomes de carbone et en particulier des radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, trifluorométhyle, pentafluoroéthyle, hydroxyméthyle, hydroxyéthyle, méthoxyméthyle, méthoxyéthyle, éthoxyéthyle; les radicaux alkényle tels que définis ci-dessus et représentés de préférence par les radicaux vinyle et allyle; les radicaux aryle ou arylalkyle tels que définis ci-dessus, carbocycliques ou hétérocycliques et en particulier phényle, benzyle, phénéthyle, naphtyle, indolyle, indolinyle, thiényle, furyle, pyrrolyle, pyridyle,

pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle, ces radicaux pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux tels que définis ci-dessus comme par exemple dans méthylpipérazinyle, fluorométhylpipérazinyle, éthylpipérazinyle, pro-
 5 pylpipérazinyle, phénylpipérazinyle ou benzylpipérazinyle,

Lorsque R_6 et R_7 d'une part ou R_8 et R_9 d'autre part forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle, il s'agit, par exemple, d'un cycle pyrrolyle, imidazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, indolyle,
 10 indolinyle, purinyle, quinolyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle ; ces radicaux peuvent être éventuellement substitués par les substituants déjà mentionnés précédemment et en particulier par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes de chlore et de fluor, les
 15 radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, tert-butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, benzoyle, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, comme par exemple dans méthylpipérazinyle, éthylpipérazinyle, propylpipérazinyle, phénylpipérazinyle ou benzylpipérazinyle: dans ces deux derniers radicaux, les radicaux phényle et
 20 benzyle peuvent être substitués comme indiqué précédemment dans les radicaux aryle, arylalkyle et arylalkényle.

Les radicaux acyle que peuvent représenter R_8 et R_9 sont tels que définis précédemment et peuvent être choisis par exemple parmi les radicaux acétyle, propionyle, butyryle,
 25 valéryle ou carbamoyle.

Les radicaux Y_1 et Y_2 peuvent représenter les valeurs définies ci-dessus pour les radicaux aryles monocycliques ou constitués de cycles condensés, étant entendu que dans le cas où B représente une simple liaison Y_2 peut également représen-
 30 ter un radical non cyclisé tel que, par exemple, un atome d'hydrogène, un radical cyano ou un radical carboxy, libre, salifié ou estérifié, ce radical carboxy estérifié désignant de préférence un groupe alkyloxy inférieur carbonyle tel que méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle.

35 Les radicaux Y_1 ou Y_2 , identiques ou différents, peuvent représenter un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis, de préférence, parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, les radicaux

alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle et carboxy libre, salifié ou estérifié, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant tels que définis ci-dessus.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcanemonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcanedisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés par des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris(hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.

Les radicaux alkyle, alkényle et alkynyle tels que définis ci-dessus ainsi que les radicaux alkyle ou alkényle des radicaux alkylthio, arylalkyle et arylalkényle tels que définis ci-dessus, peuvent ne pas être substitués ou porter un ou plusieurs substituants choisis, par exemple, dans le groupe formé par les atomes d'halogène, tel que chloro ou bromo, comme dans, par exemple, le groupe 2-bromoéthyle; les radicaux hydroxyle; aryle tel que défini ci-dessus, soit un radical monocyclique ou constitué de cycles condensés carbocycliques ou hétérocycliques, étant entendu que les radicaux hétérocycliques tels que définis ci-dessus peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux

hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéro-
 atomes de ces radicaux hétérocycliques peuvent être identiques
 ou différents, ce radical hétérocyclique pouvant être lié par
 un atome de carbone ou, le cas échéant, par un atome d'azote;
 5 arylalkyle dans lequel le radical aryle est tel que défini
 ci-dessus; cycloalkyle, par exemple cyclopropyle, cyclopentyle
 ou cyclohexyle; cycloalkényle tel que par exemple le radical
 cyclohexényle peuvent être éventuellement substitués, parmi
 lesquels on peut citer le diméthyl-1,3 cyclohexényle; alkyl-
 10 oxy, tel que défini ci-dessus par exemple méthoxy, éthoxy,
 propoxy ou isopropoxy comme dans par exemple les groupes
 méthoxyméthyle ou 1-éthoxyéthyle; alkyloxy substitué tel que
 trihaloalkyloxy comme, par exemple, trifluorométhoxy; aryloxy,
 par exemple phénoxy; (arylalkyl) oxy, par exemple benzyloxy;
 15 mercapto; alkylthio, par exemple méthylthio ou éthylthio;
 alkylthio substitué tel que trihaloalkylthio comme, par exem-
 ple, trifluorométhylthio; arylthio; (arylalkyl) thio; amino
 comme dans, par exemple, le groupe 2-aminoéthyle; amino subs-
 titué par un ou deux radicaux choisis par exemple parmi les
 20 radicaux alkyle, alkényle, aryle et arylalkyle tels que défi-
 nis ci-dessus comme par exemple monoalkylamino dans, par
 exemple, méthylamino ou éthylamino, comme par exemple dialkyl-
 amino dans, par exemple, diméthylamino; nitro; cyano; azido;
 carboxy; carboxy estérifié, par exemple méthoxycarbonyle ou
 25 éthoxycarbonyle; formyle; acyle, par exemple acétyle, propio-
 nyle ou benzoyle; acyle substitué par exemple par un radical
 amino tel que défini ci-dessus ou par un radical cyclique lié
 au radical acyle par un atome d'azote, ce radical cyclique
 pouvant renfermer éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes
 30 choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et
 tel que défini ci-dessus; acyloxy, par exemple acétoxy ou
 propionyloxy; carbamoyle; carbamoyle substitué par exemple un
 groupe N-monoalkyl inférieur carbamoyle, tel que N-méthylcar-
 bamoyle, N-éthylcarbamoyl, un groupe N,N-dialkyl inférieur
 35 carbamoyle, tel que N,N-diméthylcarbamoyl, N,N-diéthylcarba-
 moyl; un groupe N-(hydroxyalkyl inférieur) carbamoyle, tel
 que N-(hydroxyméthyl)carbamoyl, N-(hydroxyéthyl) carbamoyle,
 un groupe carbamoylalkyle inférieur, tel que carbamoylméthyle,

carbamoyléthyle; phtalimido; acylamido, par exemple acétamido ou benzamido; alkyloxycarbonylamino, par exemple méthoxycarbonylamino ou éthoxycarbonylamino; ou (arylalkyl) oxycarbonylamino, par exemple benzyloxycarbonylamino.

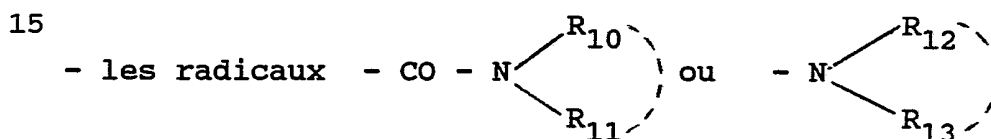
- 5 Les radicaux aryle et alkyloxy tels que définis ci-dessus et les radicaux aryles des radicaux arylalkyle et arylalkényle tels que définis ci-dessus, peuvent ne pas être substitués ou porter un ou plusieurs substituants choisis, par exemple, dans la liste indiquée ci-dessus pour les éventuels substituants
- 10 des radicaux alkyle, alkényle et alkynyle tels que définis ci-dessus, comme par exemple pour donner le radical o-chlorophényle mais peuvent également être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par les radicaux alkyle, tel que alkyle inférieur, par exemple méthyle,
- 15 éthyle, ou également isopropyle ou tert-butyle; alkényle; alkyle substitué tel que par exemple trihaloalkyle comme dans trifluorométhyle; alkényle tel que, par exemple, vinyle ou allyle; alkynyle tel que, par exemple, propargyle.

L'invention a notamment pour objet les produits de

20 formule (I) telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que le ou les substituants, identiques ou différents que peuvent porter :

- a) les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy et alkylthio que peuvent représenter R_1 , R_2 et R_3 ,
- 25 b) les radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy et arylthio que peuvent représenter R_1 , R_2 et R_3 , sont choisis dans le groupe formé par:
- les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, formyle, acyles ou acyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone,
 - 30 benzoyle, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 - les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, le radical
 - 35 hydroxyle et les radicaux alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 - les radicaux alkyloxy et alkylthio linéaires et ramifiés

renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 - les radicaux aryle et arylalkyle dans lequel le radical
 alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbo-
 ne, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical
 5 aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6
 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés compre-
 nant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement
 un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxy-
 gène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués
 10 par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halo-
 gène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro,
 les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux
 renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy
 libre, salifié ou estérifié,



dans lesquels:

ou bien R_{10} et R_{11} ou R_{12} et R_{13} , identiques ou différents,
 20 représentent:
 - un atome d'hydrogène,
 - un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de
 carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radi-
 caux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydro-
 25 xyle,
 - un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de
 carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6
 atomes de carbone,
 - un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle
 30 linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces
 radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle
 représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons
 ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10
 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plu-
 35 sieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène,
 d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par
 un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène,
 les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les

radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié,

ou bien R_{10} et R_{11} ou R_{12} et R_{13} forment respectivement avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié,

ou bien R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Les radicaux $-CO-N\begin{array}{l} \nearrow R_{10} \\ \searrow R_{11} \end{array}$ et $-N\begin{array}{l} \nearrow R_{12} \\ \searrow R_{13} \end{array}$

tels que définis ci-dessus peuvent prendre respectivement les mêmes valeurs que celles définies pour

les radicaux $-CO-N\begin{array}{l} \nearrow R_6 \\ \searrow R_7 \end{array}$ et $-N\begin{array}{l} \nearrow R_8 \\ \searrow R_9 \end{array}$

Parmi les substituants que peuvent comporter les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy, alkylthio, aryle, arylalkyle et arylalkényle tels que définis ci-dessus, peuvent être cités plus particulièrement les atomes d'halogène, tels que chloro et bromo; les radicaux hydroxyle; acyle tel que, par exemple, acétyle, propionyle, butyryle, valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle; benzoyle; carboxy estérifié désignant de préférence un groupe alkyloxy

inférieur carbonyle tel que méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle; alkyle tel que méthyle ou éthyle; amino; amino substitué, tel que monoalkyl- et dialkylamino, par exemple méthylamino, éthylamino ou diméthylamino; alkyloxy, 5 par exemple méthoxy, éthoxy ou isopropoxy; aryle tel que phényle, biphényle, naphthyle, indényle, indolyle ou indolynyle; arylalkyle tels que, par exemple benzyle ou phénéthyle; radicaux alkyle, alkyloxy et aryle tels que définis ci-dessus pouvant eux-mêmes être substitués par un ou plusieurs 10 radicaux, identiques ou différents, choisis, par exemple, dans le groupe formé par les radicaux hydroxy, alkyle et alkyloxy linéaire ou ramifié, par exemple méthyle, éthyle, tert-butyle, méthoxy, éthoxy, isopropoxy; amino substitué, tel que monoalkyl- et dialkylamino, par exemple méthylamino, 15 éthylamino ou diméthylamino; les radicaux monocycliques carbocycliques ou hétérocycliques renfermant 6 chaînons tels que les radicaux phényle, pyrannyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pipéridyle, pipérazinyle, pipéridino et morpholino; les radicaux monocyclique carbocycliques ou 20 hétérocycliques renfermant 5 chaînons, tel que par exemple le radical furyle, pyrrolyle, pyrrolinyle, imidazolyle ou pyrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle; les radicaux constitués de cycles condensés carbocycliques ou 25 hétérocycliques parmi lesquels par exemple les radicaux naphthyle, indolyle, quinolyle ou purinyle ainsi que leurs isomères de position du ou des hétéroatomes par exemple d'azote tels que par exemple le radical indazolyle ou isoquinolyle.

Quand de tels radicaux hétérocycliques renferment un ou 30 plusieurs atomes d'azote, ce ou ces atomes d'azote peuvent ne pas être substitués ou l'un ou plusieurs de ces atomes d'azote peuvent être substitués, par exemple, par un radical alkyle ou alkyloxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 5 atomes de carbone, tels que définis ci-dessus, par exemple méthyle, 35 éthyle, isopropyle, tert-butyle, méthoxy ou éthoxy, un radical phényle ou benzyle, ces radicaux pouvant eux-même être substitués par les substituants déjà mentionnés ci-dessus pour les radicaux aryle et arylalkyle: on peut citer, comme exemples,

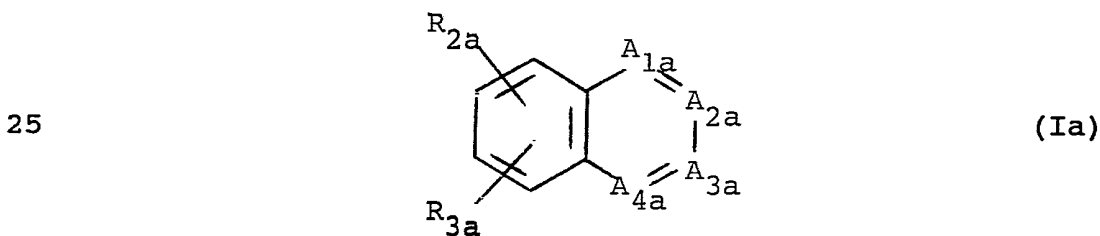
les radicaux méthylpipérazinyle, éthylpipérazinyle, propylpipérazinyle, phénylpipérazinyle ou benzylpipérazinyle.

Parmi les valeurs particulièrement préférées de tels radicaux, on peut citer particulièrement les radicaux phényle, 5 naphtyle, pyridyle, pipérazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle et pyrazinyle.

De tels produits de formule (I) représentent ainsi en particulier des dérivés:

- de la quinoline dans lesquels l'un de A_1 et A_4 représente un 10 atome d'azote
- de l'isoquinoline dans lesquels l'un de A_2 et A_3 représente un atome d'azote et des dérivés:
- de la cinnoline dans lesquels A_1 et A_2 ou A_3 et A_4 représentent tous deux un atome d'azote,
- 15 - de la quinoxaline dans lesquels A_1 et A_4 représentent tous deux un atome d'azote,
- de la quinazoline dans lesquels A_1 et A_3 ou A_2 et A_4 représentent tous deux un atome d'azote.

L'invention a particulièrement pour objet les produits de 20 formule (I) telle que définie ci-dessus et répondant à la formule (Ia):



dans laquelle:

- 30 R_{2a} et R_{3a} , identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par:
 - l'atome d'hydrogène,
 - les atomes d'halogène,
 - le radical hydroxyle,
- 35 - le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes

de carbone,

- les radicaux alkyle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphthyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant
- 5 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
- 10 - les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinylméthyle, pyrrolylcarbonyle, morpholinocarbonyle, pipérazinylcarbonyle, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le
- 15 second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, tri-
- 20 fluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

A_{1a} , A_{2a} , A_{3a} et A_{4a} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical - C - R_{4a} tel que:



- 25 soit R_{4a} représente le radical R_{1a} tel que R_{1a} représente:
 - l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
 - le radical alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio,
- 30 ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro,
- 35 alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, tétrazole et isoxazole,

soit R_{4a} représente le radical $\begin{array}{c} \parallel \\ -C- \end{array} R_{5a} - Y_a$ dans lequel:
 - R_{5a} représente un radical $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-OCH_2-$ ou $-SCH_2-$

- 5 et $-Y_a$ représente un radical phényle substitué par un radical tétrazole ou isoxazole ou biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre,
 10 salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole, étant entendu que les produits de formule (Ia) sont tels que A_{1a} , A_{2a} , A_{3a} et A_{4a} sont tels que l'un au moins et deux au plus représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical $-R_{5a} - Y_a$,
 15 lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

- 20 L'invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle :

R_2 et R_3 représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone,

- 25 A_1 , A_2 et A_3 sont tels que l'un ou deux d'entre eux représentent un atome d'azote, et les autres, identiques ou différents, représente le radical $\begin{array}{c} \parallel \\ -C- \end{array} R_4$ tel que R_4 est choisi

- parmi l'atome d'hydrogène, le radical n-butyle et alkylthio
 30 renfermant au plus 4 atomes de carbone,

et A_4 représente le radical $\begin{array}{c} \parallel \\ -C- \end{array} R_5 - Y$ dans lequel

R_5 représente le radical $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$ et $-OCH_2-$

et Y représente phényle substitué par un radical tétrazole ou

- 35 biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux cyano, carboxy libre, salifié et estérifié et tétrazole,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes

isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

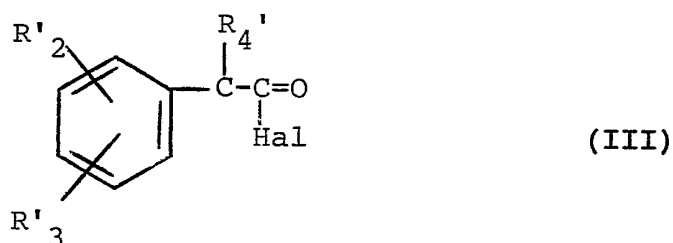
5 Parmi les produits, objet de l'invention, peuvent être cités tout particulièrement :

- l'acide 4'-[(2-butyl-4-quinoleinyl) méthyl] (1,1'-biphé-

10 nyl)-2-carboxylique,
- l'acide 4'-[[(2-butyl-4-quinoleinyl) oxy] méthyl] (1,1'-

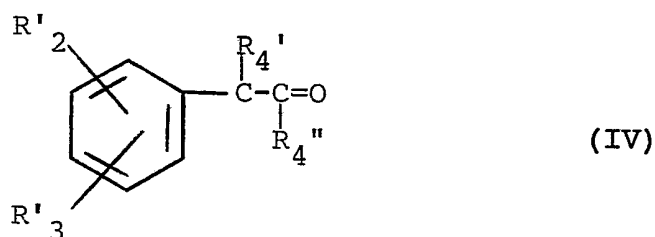
L'invention a pour objet un procédé de préparation de produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, caracté-

a) soit l'on soumet le composé de formule (III):



dans laquelle R_2' , R_3' et R_4' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour R_2 , R_3 et R_4 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuel-

25 lement protégées par des groupements protecteurs et Hal représente un atome d'halogène, à une réaction de substitution pour obtenir le produit de formule (IV):

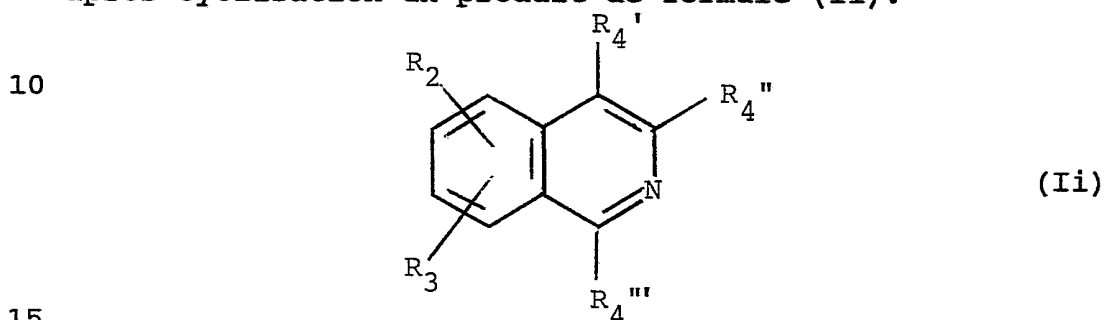


35 dans laquelle R_2' , R_3' et R_4' ont les significations indiquées ci-dessus et R_4'' , identique ou différent de R_4' , a la signification indiquée ci-dessus pour R_4 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par

des groupements protecteurs, que l'on fait réagir :
avec un composé de formule (V):



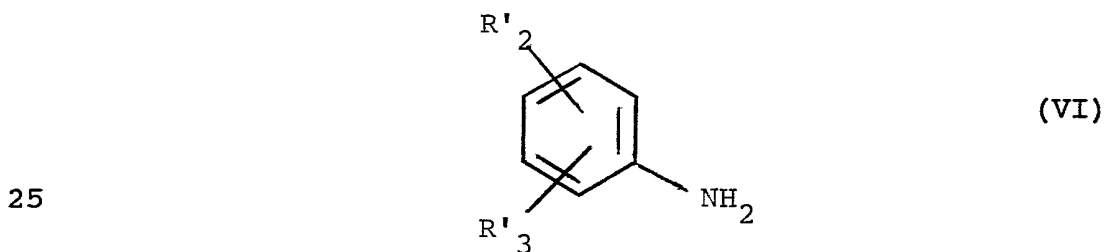
dans laquelle R_4''' , identique ou différent de R_4' ou R_4'' a la
5 signification indiquée à la revendication 1 pour R_4 dans
laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuel-
lement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir
après cyclisation un produit de formule (Ii):



dans laquelle R_2' , R_3' , R_4' , R_4'' et R_4''' ont les significa-
tions indiquées ci-dessus,

b) soit l'on fait réagir un produit de formule (VI):

20



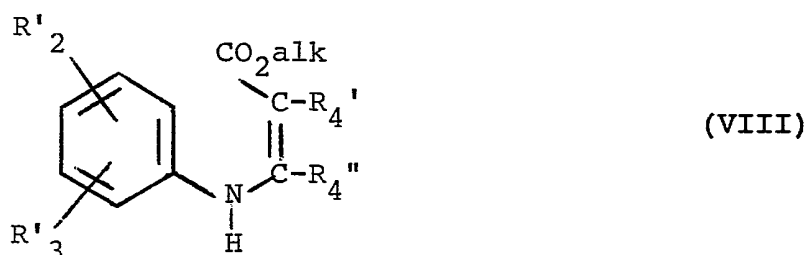
dans laquelle R_2' et R_3' ont les significations indiquées ci-
dessus avec un produit de formule (VII):

30



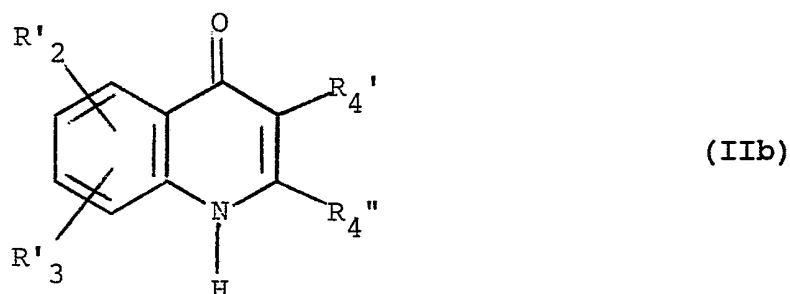
dans laquelle R_4' et R_4'' , identiques ou différents, ont les
significations indiquées ci-dessus et alk représente un radi-
35 cal alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, pour obte-
nir des produits de formule (VIII):

5



dans laquelle R_2' , R_3' , R_4' , R_4'' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on cyclise pour obtenir des produits de formule (IIb):

10

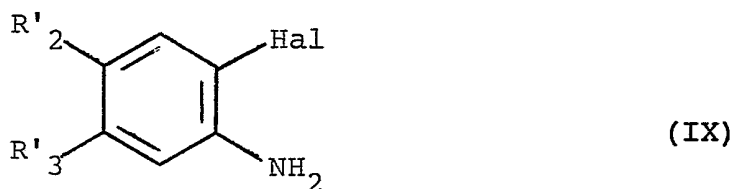


15

dans laquelle R_2' , R_3' , R_4' et R_4'' ont les significations indiquées ci-dessus,

c) soit l'on fait réagir un produit de formule (IX):

20



25

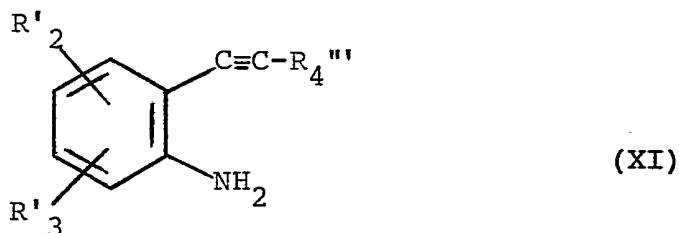
dans laquelle R_2' et R_3' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (X):

30



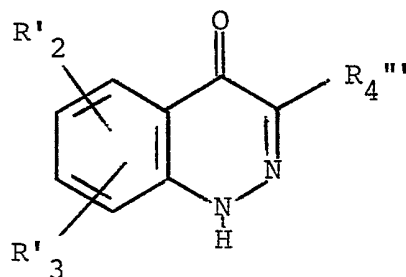
dans laquelle R_4''' a la signification indiquée ci-dessus pour obtenir des produits de formule (XI):

35



dans laquelle R_2' , R_3' et R_4''' ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on soumet à une réaction de cyclisation en présence d'un donneur d'azote tel que le nitrite de sodium, pour obtenir un produit de formule (IIc):

5



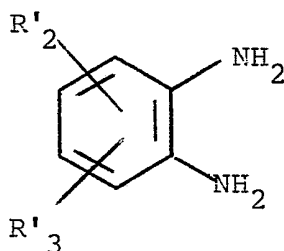
(IIc)

10

dans laquelle R_2' , R_3' et R_4''' ont les significations indiquées ci-dessus,

d) soit l'on fait réagir un produit de formule (XII):

15

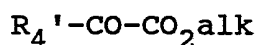


(XII)

20

dans laquelle R_2' et R_3' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (XIII):

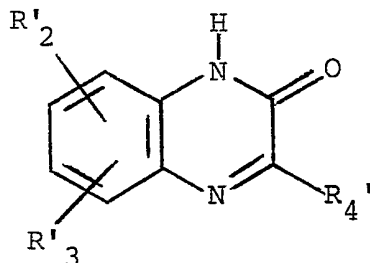
25



(XIII)

dans laquelle R_4' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, pour obtenir après cyclisation des produits de formule (IIId):

30

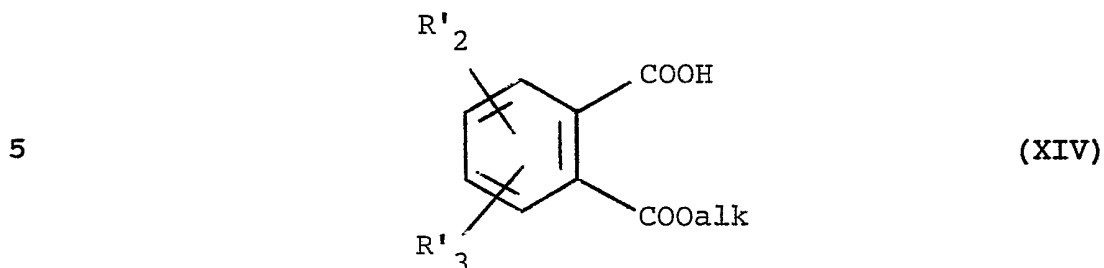


(IIId)

35

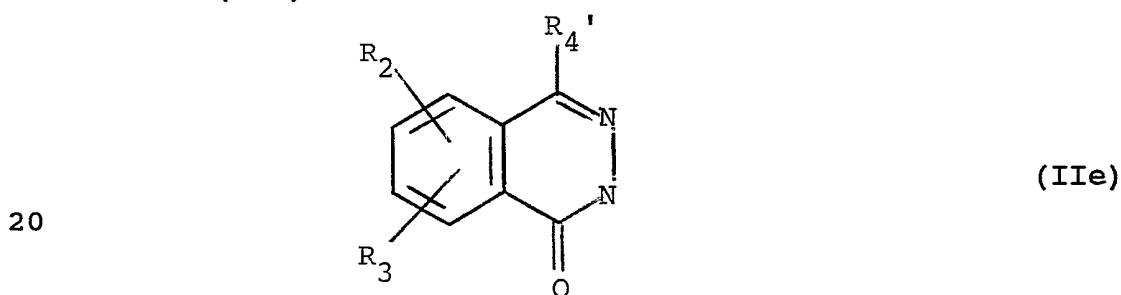
dans laquelle R_2' , R_3' et R_4' ont les significations indiquées ci-dessus,

e) soit l'on soumet un produit de formule (XIV):



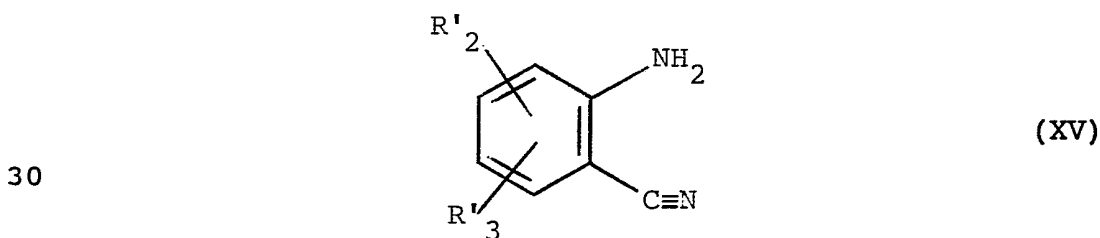
dans laquelle R_2' et R_3' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, après, si désiré, une réaction d'halogénéation de la fonction carboxy libre, à une réaction d'addition sur cette fonction carboxy d'un composé de formule R_4' , R_4' ayant la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir après cyclisation en présence d'hydrazine ou d'un dérivé des produits de

15 formule (IIe):

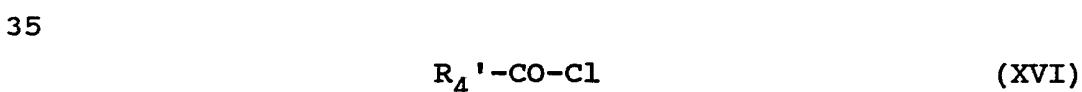


dans laquelle R_2' , R_3' et R_4' ont les significations indiquées ci-dessus,

25 f) soit l'on fait réagir un produit de formule (XV):

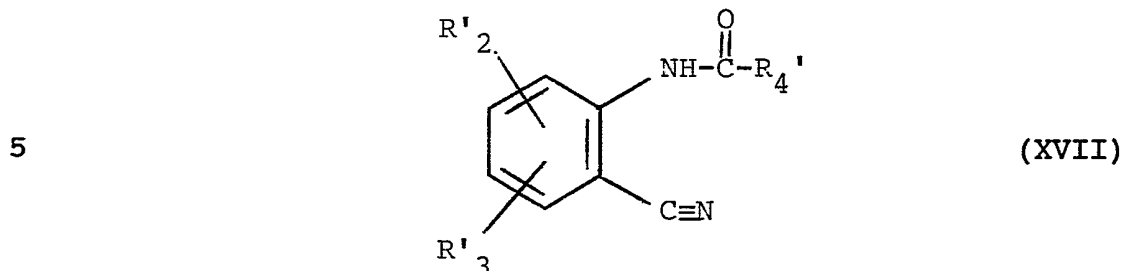


dans laquelle R_2' et R_3' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (XVI):

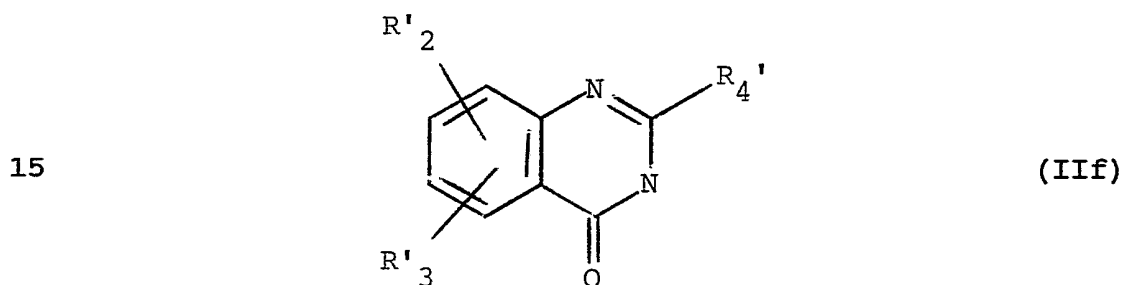


dans laquelle R_4' a la signification indiquée ci-dessus pour

donner le produit de formule (XVII):



dans laquelle R_2' , R_3' et R_4' ont les significations indi-
 10 quées précédemment, pour obtenir, après cyclisation, des
 produits de formule (IIf):



dans laquelle R_2' , R_3' et R_4' ont les significations indiquées
 20 ci-dessus, produits de formule (Ii) qui peuvent représenter
 des produits de formule (I) et produits de formules (IIb),
 (IIc), (IIId), (IIe) et (IIf) telles que définies ci-dessus qui
 peuvent représenter des produits de formule (I) dans laquelle
 l'un au moins de A_1 , A_2 , A_3 et A_4 représente un radical méthi-
 25 ne portant un radical hydroxyle, que l'on soumet, si désiré et
 si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes,
 dans un ordre quelconque :

- une réaction de réduction complète du radical hydroxyle ou
 oxo en radical méthine suivie d'une aromatisation,
- 30 - sur les produits de formule (Ii) dans lesquels l'un de R_4' ,
 R_4'' ou R_4''' représente un radical hydroxyle ou sur les
 produits de formules (IIb), (IIc), (IIId), (IIe) et (IIf)
 que l'on soumet

soit d'abord à une réaction de substitution du radical hydro-
 35 xyle par un atome d'halogène suivie de l'action d'un produit
 de formule $R_{p4} - M - Hal$ dans lequel R_{p4} a la signification
 indiquée à la revendication 1 pour R_4 dans lesquelles les
 éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées

- par des groupements protecteurs, M représente un atome de métal choisi parmi le magnésium, le cuivre et le zinc et Hal représente un atome d'halogène, soit à l'action d'un produit de formule $R_{p4} - Hal$ dans lequel
- 5 Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir les produits de formule (I) correspondants,
- une réaction de transformation d'une fonction oxo (= O) en fonction thioxo (= S),
 - une réaction d'élimination des groupements protecteurs que
- 10 peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique pour obtenir le sel correspondant,
 - une réaction d'estérification d'une fonction acide,
- 15 - une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- une réaction de transformation d'une fonction alkyloxy en fonction hydroxyle,
 - une réaction de transformation de la fonction cyano en
- 20 fonction acide,
- une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
 - une réaction de dédoublement des formes racémiques, lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les
- 25 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, le procédé ci-dessus est réalisé de la manière suivante :

- 30 - la réaction de substitution sur le dérivé halogéné de formule (III) pour obtenir le produit de formule (IV) peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier telles que par exemple par réaction d'un organométallique tel que par exemple un organozincique de formule $Zn-Br-R_4''$
- 35 sur le chlorure d'acide de formule (III) ou encore, par exemple, en particulier lorsque R_4'' représente un radical butyle, par réaction d'un dérivé de l'étain tel que le composé de formule $Sn(R_4'')_4$ de préférence en présence de palladium

- dans un solvant tel que par exemple l'éther ou le tétrahydrofuranne,
- la réaction d'addition du composé de formule (V) sur le composé de formule (IV) ainsi obtenu peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier telles que par exemple dans du trichlorure de phosphoryle en présence d'un acide de Lewis et la réaction de cyclisation donnant le produit de formule (IIi) se produit in situ,
 - la réaction d'addition du composé de formule (VII) sur le composé de formule (VI) peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier telles que, par exemple, en présence d'un agent dessicant tel qu'un tamis moléculaire ou encore d'un acide tel que, par exemple, l'acide paratoluène sulfonique,
 - la réaction de cyclisation du composé de formule (VIII) en composé de formule (IIb) peut être réalisée par exemple dans un solvant tel que le DOWTHERM diphényléther ou encore en absence de solvant en portant le composé à son point de fusion
 - la réaction d'addition du composé de formule (X) sur le composé de formule (IX) pour obtenir le composé de formule (XI) peut être réalisée, par exemple, en présence de sel cuivreux de préférence en présence d'un catalyseur tel que par exemple un catalyseur au palladium dans un solvant basique tel que par exemple la triéthylamine ou la diéthylisopropylamine
 - la réaction de cyclisation du composé de formule (XI) en composé de formule (IIc) peut être réalisée, par exemple, en présence d'un donneur d'azote tel que le nitrite de sodium dans un milieu acide tel que par exemple dans de l'acide chlorhydrique,
 - la réaction d'addition du composé de formule (XIII) sur le composé de formule (XII) peut être réalisée, par exemple, dans un solvant tel que le toluène ou le tétrahydrofuranne de préférence en présence d'un agent dessicant tel que par exemple un tamis moléculaire, la réaction de cyclisation donnant le composé de formule (IId) se produisant in situ,
 - la réaction d'halogénéation du composé de formule (XIV) peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier telles que par exemple en présence de chlorure

d'oxalyle ou encore de chlorure de thionyle et la réaction de cyclisation du composé ainsi obtenu pour donner le composé de formule (IIe) se produit en présence d'hydrazine ou d'un dérivé de l'hydrazine à chaud dans un alcool tel que par

5 exemple du méthanol ou de l'éthanol,

- la réaction d'addition du chlorure d'acide de formule (XVI) sur le dérivé aminé de formule (XV) pour obtenir le composé de formule (XVII) peut être réalisée, par exemple, au reflux d'un solvant tel que, par exemple, la pyridine,

10 - la réaction de cyclisation du produit de formule (XVII) ainsi obtenu pour obtenir le produit de formule (IIf) se produit, par exemple, dans de l'eau oxygénée en présence de soude aqueuse, par exemple au reflux d'un solvant tel que le dioxanne,

15 Les produits de formules (Ii) peuvent constituer des produits de formule (I), les produits de formules (IIb), (IIc), (IIId), (IIe) et (IIIf) ainsi obtenus représentent des produits de formule (I) dans laquelle A_1' , A_2' , A_3' et A_4' peuvent représenter les radicaux $-C-R_4'$, $-C-R_4''$ ou $-C-R_4'''$

20

tels que définis ci-dessus soit les significations indiquées respectivement pour A_1 , A_2 , A_3 et A_4 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et dans laquelle l'un au moins de A_1 , A_2 , A_3 et A_4 représente un radical méthine portant un radical hydroxyle.

25 Les produits de formule (Ii) et les produits de formules (IIb), (IIc), (IIId), (IIe) et (IIIf) ainsi obtenus, en particulier pour donner des produits de formule (I), peuvent être soumis, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions indiquées ci-dessus, ces réactions peuvent être, dans des conditions préférentielles, réalisées de la façon indiquée ci-après.

35 Les radicaux hydroxyle existant ou issus de la forme tau-tomère oxo des composés de formules (IIb), (IIc), (IIId), (IIe) et (IIIf) ou éventuellement des produits de formule (Ii) obtenus ainsi qu'il est indiqué ci-dessus peuvent être, si nécessaire et si désiré, soumis à une réaction de réduction

complète en radical méthine.

Cette réaction de réduction complète en radical méthine telle que définie ci-dessus peut être réalisée après transformation de la fonction hydroxy par exemple en halogène ou
5 mésylate à l'aide d'un agent réducteur tel que par exemple l'hydruire de lithium et d'aluminium ou encore par réduction catalytique sur palladium en présence d'hydrogène.

La réaction de substitution des produits de formules (Ii), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe) et (IIIf) par le radical R_{4p}
10 est soumise au préalable à une réaction de substitution du radical hydroxyle réalisée, par exemple, par la préparation du dérivé halogéné tel que par exemple le dérivé chloré préparé par traitement par un agent chlorant tel que par exemple le pentachlorure de phosphore ou l'oxychlorure de phosphore
15 éventuellement dans un solvant tel que par exemple le dioxanne ou le tétrahydrofuranne ou encore réalisé par exemple par addition du radical hydroxyle par la préparation par exemple du trifluoroacétate sulfonate.

La réaction de substitution par le radical R_{4p} telle que
20 définie ci-dessus peut être réalisée par exemple par réaction avec un organométallique tel que par exemple un organozincique de formule $R_{4p} - Zn - Br$ si désiré en présence d'une quantité catalytique d'un complexe de métal de transition tel que par exemple le palladium ou la nickel au reflux d'un solvant
25 tel que par exemple le tétrahydrofuranne.

La réaction de transformation de la fonction oxo en fonction thioxo peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier telles que par exemple à l'aide du réactif de Lawesson ou encore de pentasulfure de phosphore
30 au reflux dans un solvant tel que par exemple le toluène ou un alcool tel que par exemple l'éthanol.

Les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées: il s'agit par exemple des radicaux
35 hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkyl-amino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de

protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle, trialkylsilyle, dihydropyranne, méthoxyméthyle ou tétrahydropyrannyle,
- 5 - les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, phtalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,
- les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent
10 être protégés par exemple sous forme de cétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal,
- les fonctions acides des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secon-
15 daire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence de chlorhydrate de 1-éthyl 3-(diméthylaminopropyl) carbodiimide à la température ambiante,
- les fonctions acides peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables
20 tels que les esters benzyliques ou tert-butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

L'élimination de ces groupements protecteurs est effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment l'hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que
25 l'acide chlorhydrique, benzènesulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique.

Le groupement phtalimido est éliminé par l'hydrazine. On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

30 Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique, en particulier sur les éventuelles fonctions carboxy, ces réactions pouvant être réalisées selon les méthodes usuelles connues de
35 l'homme de métier.

Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes

usuelles connues de l'homme de métier.

Les éventuelles fonctions ester des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, saponifiées en fonction acide, ces réactions de saponification pouvant être réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

10 Les éventuelles fonctions alkyloxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle soit alcool dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple
15 le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide acétique au reflux.

Les éventuelles fonctions cyano des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction
20 acide dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier par exemple par hydrolyse réalisée en milieu acide tel que par exemple dans un mélange d'acide sulfurique, d'acide acétique glacial et d'eau, ces trois composés étant de préférence en proportions égales, ou encore dans un mélange de
25 soude, d'éthanol et d'eau au reflux .

Les éventuelles fonctions carboxy estérifiées des produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, être réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans
30 un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy des produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, être réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier et peuvent ainsi
35 par exemple être d'abord estérifiées puis transformées en fonction alcool par exemple ainsi qu'il est indiqué ci-dessus.

Les éventuelles formes optiquement actives des produits de formule (I) peuvent être préparées par dédoublement des

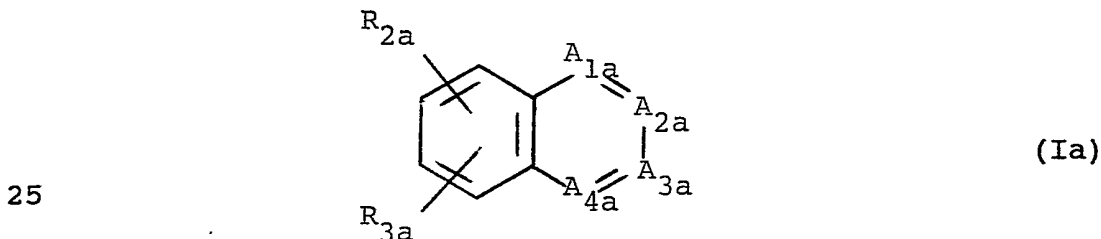
racémiques selon les méthodes usuelles.

Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

5 Les produits sont doués de propriétés antagonistes pour le récepteur à l'angiotensine II et sont ainsi notamment inhibiteurs des effets de l'angiotensine II, en particulier de l'effet vasoconstricteur et également de l'effet trophique au niveau des myocytes.

10 Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques ou optiquement acti-
15 ves, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les les produits de formule (I) telle que définie
20 ci-dessus et répondant à la formule (Ia):



dans laquelle:

R_{2a} et R_{3a} , identiques ou différents, sont choisis dans le
30 groupe formé par:

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- le radical hydroxyle,
- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle
- 35 ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,

- les radicaux alkyle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphthyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinyleméthyle, pyrrolylcarbonyle, morpholinocarbonyle, pipérazinylcarbonyle, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

A_{1a} , A_{2a} , A_{3a} et A_{4a} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical $-C-R_{4a}$ tel que:



soit R_{4a} représente le radical R_{1a} tel que R_{1a} représente:

- l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- le radical alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, tétrazole et isoxazole,

soit R_{4a} représente le radical $- \overset{\parallel}{C} - R_{5a} - Y_a$ dans lequel:
 - R_{5a} représente un radical $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$ ou
 $-\text{SCH}_2-$

- 5 et $- Y_a$ représente un radical phényle substitué par un radical tétrazole ou isoxazole ou biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre,
 10 salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole, étant entendu que les produits de formule (Ia) sont tels que A_{1a} , A_{2a} , A_{3a} et A_{4a} sont tels que l'un au moins et deux au plus représentent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical méthine substitué par le radical $- R_{5a} - Y_a$,
 15 lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

- 20 L'invention a tout particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle :

R_2 et R_3 représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone,

- 25 A_1 , A_2 et A_3 sont tels que l'un ou deux d'entre eux représentent un atome d'azote, et les autres, identiques ou différents, représente le radical $- \overset{\parallel}{C} - R_4$ tel que R_4 est choisi

- parmi l'atome d'hydrogène, le radical n-butyle et alkylthio
 30 renfermant au plus 4 atomes de carbone,

et A_4 représente le radical $- \overset{\parallel}{C} - R_5 - Y$ dans lequel

R_5 représente le radical $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ et $-\text{OCH}_2-$

- et Y représente phényle substitué par un radical tétrazole ou
 35 biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux cyano, carboxy libre, salifié et estérifié et tétrazole, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes

isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

5 L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment les produits de formule (I) suivants :

- l'acide 4'-[(2-butyl 4-quinoleinyl) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique,

10 - l'acide 4'-[[(2-butyl 4-quinoleinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

Les médicaments, objet de l'invention, peuvent être
15 utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, des insuffisances cardiaques, des insuffisances rénales et dans la prévention des resténoses post-angioplastie.

Ils peuvent également être utilisés dans le traitement de certains désordres gastro-intestinaux, gynécologiques et en
20 particulier pour un effet relaxant au niveau de l'utérus.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être adminis-
25 trées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment
30 utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels et les préparations en aérosols; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut
35 y être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras

d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, 5 le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 1 à 100 mg par jour chez l'adulte, par voie orale.

Les composés de départ de formules (III), (V), (VI), (VII), (IX), (X), (XII), (XIII), (XIV), (XV) et (XVI) peuvent être disponibles dans le commerce ou peuvent être préparées 10 selon les méthodes usuelles connues de l'homme de métier.

Les composés de formule (III) peuvent constituer des dérivés du chlorure de phénylacétyle.

Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (III) décrits dans la littérature, on peut citer 15 notamment les références suivantes :

- Org. Synth. 1972, 36 ;
- Can. J. Chem. 1957, 35, 651.

Les composés de formule (V) peuvent constituer des dérivés de type nitrile.

20 Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (V) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

- Synthesis 1987, 514.

Les composés de formule (VI) peuvent constituer des 25 dérivés de l'aniline.

Comme composés de formule (VI) qui peuvent être trouvés dans le commerce, on peut citer par exemple certains composés de formule (VI) telle que l'un de R_2 ou R_3 représente un radical carbométhoxy, comme par exemple, l'anthranilate de 30 méthyle, le 3-amino benzoate de méthyle, que l'on peut trouver, par exemple, sous forme de produits commercialisé par exemple par Aldrich.

Les composés de formule (VII) peuvent constituer des esters dérivés de l'acide formylacétique.

35 Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (VII) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

- J. Het. Chem. 1983, 20, 623,

- Liebigs Ann. Chem. 1966, 697, 62.

Les composés de formule (IX) peuvent constituer notamment des dérivés de l'ortho halo aniline.

Parmi les exemples de préparation de tels composés de
5 formule (IX) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

- Ann. Chim. 1962, 52, 727.

Les composés de formule (X) peuvent constituer notamment des dérivés de l'acétylène.

10 Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (X) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

- J. Am. Chem. Soc. 1937, 59, 1490.

Parmi les composés de formule (XII) qui peuvent être
15 trouvés dans le commerce, on peut citer par exemple le 3,4 diaminobenzoate de méthyle que l'on peut trouver, par exemple, sous forme de produit commercialisé par exemple par LANCASTER.

Parmi les exemples de préparation de tels composés de
20 formule (XII) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

- Org. Synth. 1943, 501.

Les composés de formule (XIII) peuvent constituer des dérivés de l'acide glyoxylique.

25 Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (XIII) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

- J. Org. Chem. 1979, 44, 1613.

Les composés de formule (XIV) peuvent constituer des
30 dérivés de l'acide phtalique.

Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (XIV) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

- J. Org. Chem. 1963, 28, 582,

35 - J. Chem. Soc. 1952, 553.

Les composés de formule (XV) peuvent constituer des dérivés de la cyanoaniline.

Ces composés peuvent être trouvés dans le commerce ; on

peut citer par exemple le 2-aminobenzonitrile, commercialisé par exemple par Aldrich, ou encore la 5-chloro 2-cyanoaniline, commercialisée par exemple par Bayer.

Les composés de formule (XVI) peuvent constituer par exemple des dérivés de chlorure d'acyle.

Parmi les exemples de préparation de tels composés de formule (XVI) décrits dans la littérature, on peut citer notamment les références suivantes :

- Org. Synth. Coll. Vol. III, p. 190.

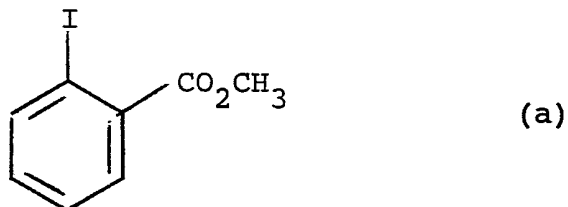
10 D'autre part, certains produits intermédiaires peuvent être trouvés dans le commerce tel que par exemple des dérivés chlorés tel que le composé 4 chloro 2 phénylquinazoline qui peut être fourni par exemple par ALDRICH: un exemple de préparation de ce composé peut être trouvé dans la référence sui-
15 vante :

- J. Org. Chem., 37, 1681 (1972)

Le composé 4 chloro 2-phénylquinazoline permet de préparer des produits de formule (I) dérivés de la 2-phénylquinazoline dans lesquels par l'intermédiaire par exemple d'un orga-
20 nométallique tel que par exemple le composé $R_4 - Zn - Br$ le radical R_4 tel que défini ci-dessus peut être introduit par substitution sur l'atome de chlore ou d'un radical trifluorométhane sulfonate par exemple dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier.

25 Les produits de formule (I), ainsi qu'il a été indiqué ci-dessus, sont tels que A_1 , A_2 , A_3 et A_4 représente un atome d'azote ou le radical méthine substitué par R_4 .

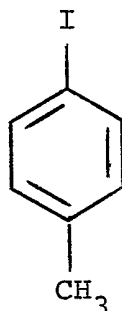
Lorsque R_4 représente le radical $- R_5 - Y$ et en particulier représente le radical biphenylméthyle, un procédé de
30 préparation d'un tel radical peut, par exemple, consister à soumettre le composé de formule (a) :



35 soit le iodobenzoate de méthyle que l'on peut trouver, par exemple, sous forme de produit commercialisé par JANSSEN, à

l'action d'un composé de formule (b) :

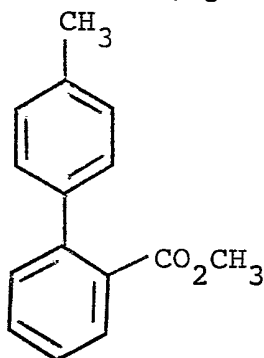
5



(b)

soit du iodotoluène que l'on peut trouver, par exemple, sous
 10 forme de produit commercialisé par FLUKA, la réaction se
 réalisant par exemple en présence de cuivre en poudre à une
 température d'environ 100°C à 300°C, pour obtenir un produit
 de formule (c) :

15



(c)

20

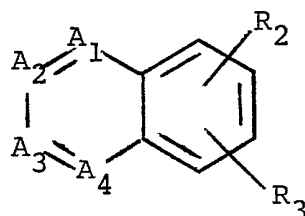
dont le radical carboxy estérifié peut, si désiré, être libéré
 du radical alkyle par les méthodes classiques connues de
 l'homme de métier ou indiquées ci-dessus, par exemple d'hydro-
 lyse acide ou alcaline, que l'on peut soumettre à une réaction
 25 de bromation sur le radical méthyle par les méthodes classi-
 ques connues de l'homme de métier par exemple par action du
 n-bromosuccinimide dans le tétrachlorure de carbone.

Des exemples de préparation de tels composés de formule
 - R₅ - Y telle que définie ci-dessus sont décrits dans la
 30 littérature et des exemples en sont donnés notamment dans le
 brevet US 4,880,804.

La présente invention a également pour objet à titre de
 produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits
 intermédiaires nécessaires à la préparation des produits de
 35 formule (I), les composés de formule (VIII), (IIb), (IIc),
 (IIId), (IIe) et (IIIf).

La présente invention a particulièrement pour objet
 l'utilisation des produits de formule (F):

5

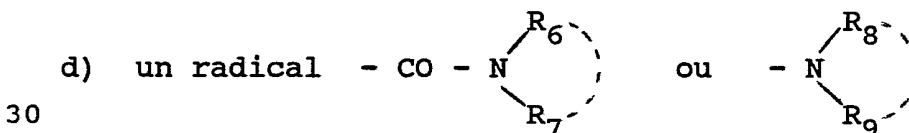


(F)

dans laquelle:

R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent:

- 10 a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,
- 15 b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant
- 20 tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant
- 25 éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,



dans lesquels:

ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent:

- un atome d'hydrogène,

- 35 - un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,

- un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 - un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle
- 5 linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement
- 10 un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle,
- 15 ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié, ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de
- 20 cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano,
- 25 trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- ou bien R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un
- 30 radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- A_1 , A_2 , A_3 et A_4 , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical $-C-R_4$ tel que:
- $$\begin{array}{c} \text{||} \\ -C-R_4 \end{array}$$
- 35 soit R_4 représente le radical R_1 tel que R_1 représente:
- a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, cyano, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7

- atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- 5 c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique
- 10 comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,
- 15 soit R_4 représente le radical - R_5 - Y tel que:
- R_5 représente:
- a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical -OZ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un acide aminé,
- 20 b) un radical -NH-, -O(CH₂)_n- ou -S(CH₂)_n- dans lequel n représente un entier de 0 à 4,
- Y représente le radical - Y₁ - B - Y₂ dans lequel:
- Y₁ représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent
- 30 représenter R_2 ou R_3 ,
- B représente:
- 35 soit une simple liaison entre Y₁ et Y₂,
- soit l'un des radicaux divalents suivants: -CO- , -CO-NH-, -NH-CO- , -NH-(CH₂)_n- , -O-(CH₂)_n- ou -S-(CH₂)_n- avec n représentant les valeurs 0 à 4,

Y_2 représente:

soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole ou

5 isoxazole,

soit, quelle que soit la valeur de B et Y_2 étant identique ou différent de Y_1 , les valeurs définies pour Y_1 ,

lesdits produits de formule (F) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères,

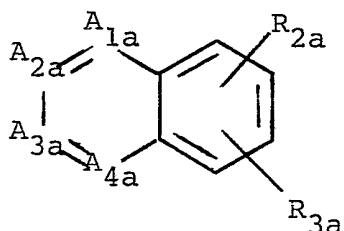
10 res, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (F) pour la préparation de médicaments destinés,

soit au traitement de l'hypertension artérielle, des insuffisances cardiaques, des insuffisances rénales et dans la prévention des resténoses post-angioplastie,

soit au traitement de certains désordres gastro-intestinaux ou gynécologiques.

La présente invention a tout particulièrement pour objet 20 l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que les produits de formule (F) sont utilisés dans la préparation de médicaments destinés au traitement de l'hypertension artérielle, des insuffisances cardiaques, des insuffisances rénales et dans la prévention des resténoses post-angio- 25 plastie.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que les produits de formule (F) répondent à la formule (Fa):



(Fa)

35 dans laquelle:

R_{2a} et R_{3a} , identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par:

- l'atome d'hydrogène,
 - les atomes d'halogène,
 - le radical hydroxyle,
 - le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle
- 5 ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
 - les radicaux alkyle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou
- 10 ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphtyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4
- 15 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinyleméthyle, pyrrolylcarbonyle, morpholinocarbonyle, pipérazinylcarbonyle, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
- 25 atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
- A_{1a}, A_{2a}, A_{3a} et A_{4a}, identiques ou différents, représentent
- 30 un atome d'azote et le radical - C - R_{4a} tel que:
- $$\begin{array}{c} \text{||} \\ \text{C} \end{array}$$
- soit R_{4a} représente le radical R₁ tel que R_{1a} représente:
- l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant
- 35 au plus 4 atomes de carbone,
- le radical alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy,

phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, tétrazole et isoxazole,

soit R_{4a} représente le radical $\begin{array}{c} || \\ -C- \end{array} R_{5a} - Y_a$ dans lequel:

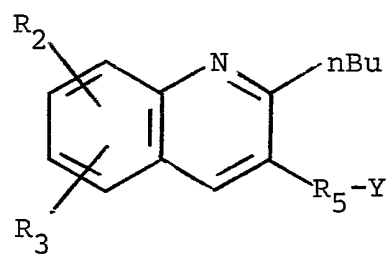
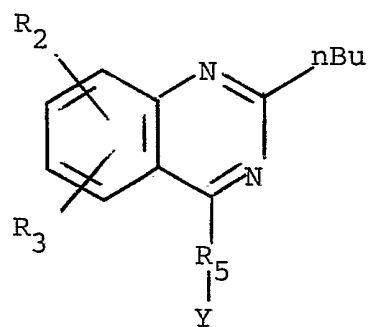
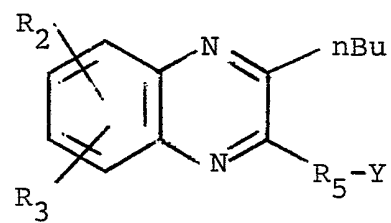
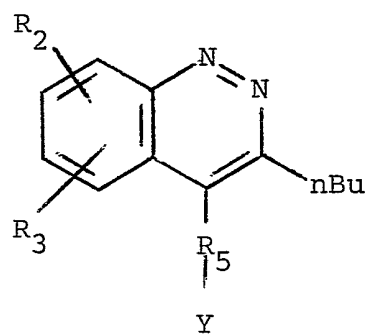
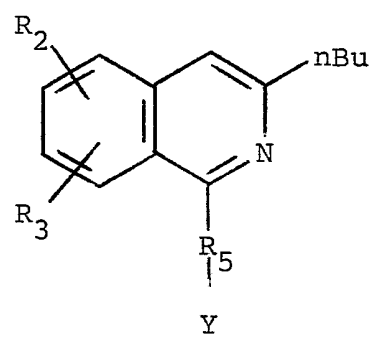
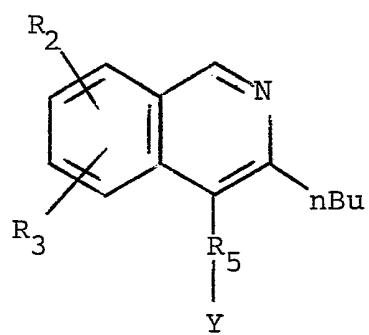
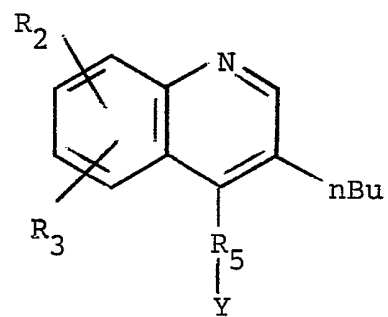
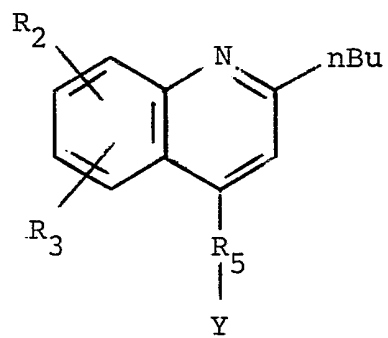
10 - R_{5a} représente un radical $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-OCH_2-$ ou $-SCH_2-$

et $-Y_a$ représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

lesdits produits de formule (Fa) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Fa).

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation telle que définie ci-dessus, caractérisée en ce que les produits de formule (F) répondent à la formule (I) telle que définie à la revendication 4.

Parmi les produits de formule (I) particulièrement préférés se trouvent également les produits répondant aux formules indiquées ci-dessous dans lesquelles R_2 , R_3 et $-R_5-Y$ ont les significations indiquées ci-dessus et n-bu représente le radical n-butyle:



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

Exemple 1 : 4'-[[3-butyl 4-quinolényl] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylate de méthyle.

5 On introduit 475 mg de zinc électrolytique, 275 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium, 2,08 g de 4-(bromo-méthyl) (1,1-biphényl) 2-carboxylate de méthyle (préparé selon EP 0025331) dans 13 cm³ de tétrahydrofuranne. On introduit
10 préparation décrite ci-après. On agite 15 heures dans un bain à ultrasons en laissant la température monter à 65°C. On ajoute 50 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1N et extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. Après chromatographie sur
15 silice (éluant : chloroforme-hexane-acétate d'éthyle 100-100-10), on obtient 624 mg de produit attendu.

IR CHCl₃

COOMe : 1720 à 1436 cm⁻¹

aromatique et hétérocycle : 1615, 1600, 1574, 1508 cm⁻¹

20 Préparation de l'exemple 1 : 3-butyl 4-chloro quinoléine.

Le produit utilisé au départ de l'exemple 1 a été préparé de la façon suivante :

Stade A : 2-butyl 3-oxo butanedioate de diéthyle.

A une solution d'éthylate de sodium préparée par agitation pendant 1 heure à 40°C de 2,3 g de sodium et 150 cm³
25 d'éthanol, on ajoute 100 cm³ d'éther puis 13,55 cm³ de diéthylthylxalate. On chauffe 15 minutes au reflux, refroidit légèrement et ajoute 50 cm³ de caproate d'éthyle, agite 3 heures au reflux et 16 heures à 30-35°C. On ajoute 50 cm³ d'eau,
30 sépare la phase aqueuse par décantation, la lave avec de l'éther par deux fois et acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2N. On extrait 3 fois à l'éther, lave les phases organiques à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. Le produit obtenu, 9,5 g est
35 utilisé tel quel pour le stade suivant.

Stade B : 2-butyl 3-(phénylamino) 2-butenedioate de diéthyle.

On agite 3 jours à 75°C un mélange de 1 g d'aniline avec 2,65 g du produit obtenu au stade A ci-dessus et 150 mg de

silipointe [®] NK 10, refroidit et chromatographie le milieu réactionnel sur silice (éluant : hexane-acétate d'éthyle 9-1). On obtient 1,55 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl₃)

5 =C-NH : 3260 cm⁻¹
 C=O : 1733, 1656 cm⁻¹
 C=C + aromatique : 1610, 1596, 1584, 1500 cm⁻¹

Stade C : 3-butyl 1,4-dihydro 4-oxo 2-quinoléinecarboxylate d'éthyle et 3-butyl 4-hydroxy 2-quinoléine carboxylate

10 d'éthyle.

On chauffe pendant 30 minutes à l'aide d'un bain à 250°C un mélange de 2,5 g du produit obtenu au stade B ci-dessus avec 30 cm³ de diphényléther. On laisse revenir à température ambiante, essore, lave avec du pentane et recueille 1,82 g de

15 produit recherché.

Spectre IR (CHCl₃)

=C-NH : 3425, 3383 cm⁻¹
 C=O : 1746, 1706 cm⁻¹
 autre C=O, : 1624, 1605, 1585, 1572, 1532 cm⁻¹

20 C=C, aromatique

Stade D : Acide 3-butyl 1,4-dihydro 4-oxo 2-quinoléinecarboxylique.

On chauffe 1 heure à 60°C 1,8 g de l'ester obtenu au stade C ci-dessus avec 25 cm³ de soude en solution N. On

25 refroidit et acidifie avec de l'acide chlorhydrique N, filtre, lave à l'eau et sèche à 60°C sous pression réduite. On obtient 1,58 g du produit recherché.

Spectre RMN (60 MHz, DMSO, ppm).

0,89 (t) : CH₃-CH₂-CH₂-CH₂
 30 1,39 (m) : C-C-C-C
 2,78 : C-C-C-C-
 7,30 (t)-7,63 (t) : H₆ et H₇
 7,80 (d)-8,08 (d) : H₅ et H₈
 11,64 : proton mobile

35 Stade E : 3-butyl 4(1H)-quinolone.

On chauffe 30 minutes à 250°C un mélange de 1,55 g du produit obtenu au stade D ci-dessus et 10 cm³ de diphényléther. On refroidit, filtre, lave avec du pentane et sèche

sous pression réduite. On obtient 1,17 g de produit que l'on dissout dans 80 cm³ d'éthanol et traite 15 minutes au reflux en présence de charbon actif, on filtre sur hyflosupercel, évapore l'éthanol jusqu'à sec et reprend avec du pentane, 5 filtre, lave avec du pentane et sèche à 50°C sous pression réduite. On obtient 0,971 g de produit recherché.

Spectre IR (CHCl₃)

(mélange 2 formes : éinol et céto)

=C-NH : 3440 cm⁻¹

10 autre C=O, : 1632, 1590, 1570, 1558, 1524, 1506 cm⁻¹

C=C, aromatique

Stade F : 3-butyl 4-chloro quinoléine.

On chauffe 2 heures à 120°C un mélange de 515 mg du produit obtenu au stade E ci-dessus avec 0,6 cm³ d'oxychlorure 15 de phosphore. On refroidit, ajoute 10 cm³ d'eau et alcalinise à pH 9 avec de l'ammoniaque concentré. On extrait 2 fois avec du chlorure de méthylène, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. Le résidu est 20 dissous dans 30 cm³ d'éthanol et traite 15 minutes au reflux en présence de charbon actif, on filtre sur hyflosupercel, on obtient 511 mg du produit recherché

RMN CDCl₃ (250 MHz)

CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-C- 0,98 (t)

CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-C- 1,45 (m)

25 CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-C- 1,68 (m)

CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-C- 2,96 (m)

7,63 (dt)

H aromatiques 7,72 (dt)

8,10 (dd)

30 8,25 (dd)

H noyau pyridine 8,74 (s)

Exemple 2 : Acide 4'-[(3-butyl 4-quinoléinyl) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

On introduit 550 mg du produit obtenu à l'exemple 1 dans 35 16 cm³ de soude et 3 cm³ de méthanol. On agite pendant 3 heures et demie à la température de 80°C. On ajoute 1 cm³ de lessive de soude et 1 cm³ de méthanol et chauffe de nouveau pendant 7 heures. On évapore le méthanol, reprend à l'eau et

acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, filtre, reprend et lave le précipité avec de l'eau, sèche sous pression réduite à 60°C pendant 24 heures. Le précipité est dissous en chauffant dans 50 cm³ de chlorure de méthylène. On 5 filtre, évapore et chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène seul puis chlorure de méthylène-méthanol 9-1). L'élution est filtrée, évaporée et reprise à l'éther. Le produit cristallisé est séché sous pression réduite à 60°C en présence de pentoxyde de phosphore. On obtient 422 mg de 10 produit attendu.

Spectre IR (nujol)

C=O : 1695 cm⁻¹

aromatiques + hétérocyclique : 1610, 1595, 1575, 1510 cm⁻¹

Analyse : C₂₇H₂₅NO₂ = 395,51

15 Calculé : C% 81,09 H% 6,37 N% 3,54

Trouvé : 82,00 6,30 3,40

Exemple 3 : 4'-[[2-butyl 4-quinoléinyl] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylate de méthyle.

On opère comme à l'exemple 1 à partir de 500 mg de 2- 20 butyl 4-chloro quinoléine obtenu comme indiqué ci-après au stade D de la préparation de l'exemple 3 et introduit dans une solution préparée au préalable de 475 mg de zinc électrolytique, 275 mg de tétrakistriphénylphosphine palladium et 2,075 g de bromure de [[2'-(méthoxycarbonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl] 25 méthyl zinc préparé ainsi qu'il est indiqué à l'exemple 1 dans 13 cm³ de tétrahydrofuranne. Après chromatographie sur silice (éluant : chloroforme-hexane-acétate d'éthyle 100-100-10), on obtient 621 mg de produit attendu.

Spectre IR (CHCl₃)

30 -COOMe : 1720, 1435 cm⁻¹

aromatiques + hétérocyclique : 1602, 1560, 1508, 1480 cm⁻¹

Le produit utilisé au départ de l'exemple 3 a été préparé comme suit :

Préparation de l'exemple 3 : 2-butyl 4-chloro quinoléine

35 Stade A :

A une suspension de 27,3 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile préalablement lavé à l'heptane) et 250 cm³ d'éther, on ajoute 70,8 g de carbonate d'éthyle en solution

dans 50 cm³ d'éther. On agite 10 minutes, ajoute en 30 minutes 30 g d'hexanone et chauffe 2 heures au reflux. On ajoute 35 cm³ d'éther contenant 12 cm³ d'éthanol et agite 16 heures à température ambiante. On refroidit à 0°C et ajoute une solution de 36 cm³ d'acide acétique dans 300 cm³ d'eau puis 12 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, le pH est alors de 7. On extrait avec de l'éther, lave à l'eau, sèche, évapore à sec. On obtient après distillation à 70°C sous pression réduite de 3 mbar, 32,5 g de produit recherché.

10 Spectre RMN

$\text{CH}_3\text{-CH}_2$	0,91 ppm
les CH_2 centraux	1,34 - 1,59 ppm
$\text{CH}_2\text{-C}$ $\quad\quad\quad\parallel$ $\quad\quad\quad\text{O}$	2,55 ppm (t)

15

CO_2Et	1,28 ppm (t)
	4,20 ppm (q)
$\text{C-CH}_2\text{-C}$ $\parallel\quad\quad\parallel$ $\text{O}\quad\quad\text{O}$	3,44 ppm (s)

20 Stade B : 3-(phénylamino) 2-heptanoate d'éthyle

On opère comme au stade B de la préparation de l'exemple 1 à partir de 45 g de produit obtenu comme au stade A, ci-dessus. On obtient, après chromatographie sur silice (éluant hexane-acétate d'éthyle (95-5)) 28,7 g du produit

25 attendu.

Spectre IR (CHCl_3)

NH	: 3260 cm ⁻¹
C=O	: 1648 cm ⁻¹
C=C + aromatique	: 1612, 1594, 1588 cm ⁻¹

30 Stade C : 2-butyl 4(1H)-quinolone

On opère comme au stade C de la préparation de l'exemple 1 à partir de 28,7 g du composé obtenu au stade B ci-dessus. On obtient 16,95 g du produit recherché. F = 140°C.

Spectre IR (CHCl_3)

=C-NH	: 3428 cm ⁻¹ + absorption générale forte
C=O + C=C + C=N +	1636, 1596, 1547, 1502 cm ⁻¹
aromatiques	

Stade D : 4-chloro 2-butyl quinoléine

On opère comme à l'exemple F de la préparation de l'exemple 1, à partir de 4 g du composé obtenu au stade C ci-dessus, on obtient 3,89 g de produit recherché.

RMN CDCl_3

5	$\underline{\text{CH}_3}$ - CH_2 - CH_2 - CH_2	0,97 (t)
	CH_3 - $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_2 - CH_2	1,45 (m)
	CH_3 - CH_2 - $\underline{\text{CH}_2}$ - CH_2	1,72 (m)
	CH_3 - CH_2 - CH_2 - $\underline{\text{CH}_2}$	2,95 (m)
10	H aromatiques	7,41 (dt)
		7,74 (dt)
		8,06 (dd)
		8,19 (dd)
	H pyridine	7,41 (s)

Exemple 4 : Acide 4'-[(2-butyl 4-quinoléinyl) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

On introduit 614 mg du produit obtenu à l'exemple 3 dans 10 cm^3 de soude 1N et 10 cm^3 d'éthanol. On chauffe à 70°C pendant 2 heures. On évapore l'éthanol, reprend à l'eau et acidifie avec de l'acide chlorhydrique 1N. On filtre le précipité, lave à l'eau et sèche sous pression réduite à 60°C. On reprend le précipité dans l'éthanol au reflux, traite avec du charbon actif et après filtration, on évapore et chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-éthanol 9-1). Après cristallisation dans l'éther, on obtient 363 mg du produit attendu.

Préparation du chlorhydrate.

On reprend le produit obtenu ci-dessus dans 20 cm^3 de soude 0,1N et 10 cm^3 de soude N. On acidifie à pH = 1 la solution limpide avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité blanc est filtré, lavé à l'eau et séché sous pression réduite à 60°C. On recristallise dans l'éther et filtre de nouveau. On obtient 180 mg de chlorhydrate attendu.

F # 227°C.

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_2 = 395,51$

35 Calculé : C% 81,99 H% 6,37 N% 3,54

Trouvé : 81,8 6,50 3,40

Analyse : $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NClO}_2 = 431,97$

Calculé : C% 75,07 H% 6,06 N% 3,24 Cl% 8,21

Trouvé : 75,4 6,1 3,1 8,1

Spectre IR (Nujol)

Absorption région OH/NH : # 2640 cm^{-1}

C=O complexe : 1725 cm^{-1} (ép), 1720 cm^{-1} (max)

5 1708 cm^{-1} (max)

aromatiques + hétérocyclique : 1640, 1600, 1518, 1495 cm^{-1}

Exemple 5 : Acide 4-[(3-butyl 4-quinoléinyl) amino] benzoïque.

On introduit 0,520 g du produit obtenu au stade F de la
préparation de l'exemple 1 et 0,390 g d'acide 4-amino benzoï-
10 que dans 6 cm^3 d'acide chlorhydrique 2N. On chauffe au reflux
pendant 63 heures, filtre le précipité, lave à l'eau, reprend
par 10 cm^3 de soude 2N dans 40 cm^3 d'eau puis lave à l'acétate
d'éthyle. La phase aqueuse est reprise à l'acide acétique,
filtre le précipité, lave à l'eau, essore et reprend avec de
15 l'éther. Après séchage, on obtient 220 mg du produit attendu.
F = 276°C.

Préparation du chlorhydrate.

On agite 156 mg du produit obtenu ci-dessus dans 10 cm^3
d'un mélange 50-50 de chlorure de méthylène-éthanol puis porte
20 au reflux et filtre. Après évaporation, l'extrait sec est
repris à l'éthanol à 96% et on ajoute de l'acide chlorhydrique
concentré jusqu'à pH # 1. On évapore de nouveau et recristal-
lise dans l'éther. Après filtration puis séchage sous pression
réduite à 65°C, on obtient 162 mg du chlorhydrate attendu.

25 **Analyse** : $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$, HCl = 356,85

Calculé : C% 67,32 H% 5,93 N% 7,85 Cl% 9,93

Trouvé : 67,0 6,0 7,6 10,0

Spectre IR (Nujol)

OH/NH : 3260 cm^{-1}

30 -C=O : 1736, 1668 cm^{-1}

aromatiques, hétérocyclique : 1605, 1570, 1518, 1500 cm^{-1}
et NH_2

Exemple 6 : 4-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzonitrile.

35 On introduit 0,6 g du produit obtenu au stade C de la
préparation de l'exemple 3 dans 30 cm^3 d'acétone anhydre. On
ajoute 0,828 g de carbonate de potassium, agite 10 minutes et
ajoute 1,16 g de 4-(bromométhyl) benzonitrile. Le milieu

réactionnel est porté au reflux 3 heures. L'acétone est évaporée et le résidu est repris dans 100 cm³ d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, séchée et évaporée. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 98-2), on obtient 0,78 g du produit attendu. F = 74°C.

Spectre IR (CHCl₃)

C≡N : 2236 cm⁻¹
 10 C=C : 1621, 1598 cm⁻¹
 aromatique : 1568, 1507 cm⁻¹

Exemple 7 : Chlorhydrate d'acide 4-[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] benzoïque.

On introduit 0,75 g du produit obtenu à l'exemple 6 dans 20 cm³ d'éthanol. Après agitation, on ajoute 2,1 cm³ de soude 5N. On chauffe au reflux pendant une nuit. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré. Les cristaux obtenus sont filtrés puis repris par 20 cm³ d'éthanol et 15 cm³ de soude concentrée. On chauffe 2 heures au reflux. La solution est refroidie à 0°C, acidifiée avec de l'acide chlorhydrique concentré puis agitée pendant 1 heure à 0°C. Les cristaux obtenus sont lavés à l'eau et séchés à 90°C. On obtient 0,45 g de produit recherché.

F = 143°C. Après recristallisation dans 20 cm³ d'éthanol, on obtient 0,295 g de produit attendu. F = 145°C.

Analyse : C₂₁H₂₁NO₃, HCl = 371,81

Calculé : C% 67,82 H% 5,9 N% 3,76 Cl% 9,53

Trouvé : 67,5 6,1 3,6 9,2

Spectre IR (Nujol)

30 C=O : 1700 cm⁻¹
 C=C, C=N, aromatique : 1640, 1612, 1599, 1576, 1536, 1490 cm⁻¹

Exemple 8 : 4'-[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

On opère comme à l'exemple 6 à partir de 0,45 g du produit obtenu au stade C de la préparation de l'exemple 3 dans 25 cm³ d'acétone anhydre en utilisant 0,6 g de carbonate de potassium et 0,7 g de 4-(bromométhyl) (1,1'-biphényl) 2-carboxylate de méthyle (préparée selon EP 0 253 310). Après

chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 98-2), on obtient 0,8 g du produit attendu.

F = 105°C.

Spectre IR (CHCl₃)

5 COOMe : 1720, 1436 cm⁻¹
aromatique, hétéroatome : 1620, 1598, 1568, 1507, 1485 cm⁻¹

Exemple 9 : Acide 4'-[[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

On introduit 0,75 g du produit obtenu à l'exemple 8 dans
10 120 cm³ de soude 1N. On chauffe à 90°C pendant 5 heures puis ajoute 20 cm³ d'éthanol. Le milieu est agité 1 heure à 90°C puis 1 nuit à température ambiante. L'éthanol est évaporé, on refroidit à 0°C et acidifie à l'acide chlorhydrique concentré. Après agitation pendant 1 heure à 0°C, les cristaux sont
15 essorés, lavés à l'eau et séchés à 50°C. On recueille 0,70 g de produit que l'on recristallise dans 150 cm³ d'éthanol. On obtient 550 mg du produit attendu. F = 145°C.

Analyse : C₂₇H₂₅NO₃ = 411,51

Calculé : C% 78,8 H% 6,12 N% 3,4

20 Trouvé : 78,6 6,12 3,3

Spectre IR (Nujol)

Absorption région OH/NH

>O : 1710 cm⁻¹

hétérocycle et aromatique : 1599, 1570, 1499 cm⁻¹

25 **Exemple 10 : 4-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] benzoate d'éthyle.**

On introduit 0,950 g du produit obtenu au stade D de la préparation de l'exemple 3 et 2,2 g de 4-hydroxy benzoate d'éthyle et chauffe à 170°C pendant une demi-heure sous agita-
30 tion. Après refroidissement, le milieu réactionnel est chromatographié sur silice (éluant : hexane-acétate d'éthyle 9-1). On obtient 0,250 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl₃)

C=O : 1714 cm⁻¹

35 hétérocycle et aromatique : 1621, 1609, 1598, 1564, 1498 cm⁻¹

Exemple 11 : Chlorhydrate de l'acide 4-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] benzoïque.

a) Acide 4-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] benzoïque.

On introduit 250 mg du produit obtenu à l'exemple 10 dans 6 cm³ de soude 2N et 5 cm³ d'éthanol. On chauffe à 80°C pendant 1 heure, évapore l'éthanol et reprend à l'eau.

b) Préparation du chlorhydrate.

5 On ajoute à la solution obtenue ci-dessus de l'acide chlorhydrique 2N jusqu'à pH = 1, filtre, lave à l'eau, sèche et recristallise le produit dans du pentane. On sèche à 60°C sous pression réduite en présence de pentoxyde de phosphore. On obtient 204 mg du produit attendu.

10 Analyse : C₂₀H₁₉NO₃, HCl = 357,84

Calculé : C% 67,13 H% 5,63 N% 3,91 Cl% 9,91

Trouvé : 67,1 5,5 3,8 9,9

Spectre IR (Nujol)

Absorption région OH/NH

15 C=O : 1704 cm⁻¹

système conjugué

+ aromatique 1644, 1608, 1594, 1538, 1500, 1490 cm⁻¹

Exemple 12 : Chlorhydrate de l'acide 4-[(2-butyl 4-quinoléinyl) amino] benzoïque.

20 On introduit 0,840 g du produit obtenu au stade D de la préparation de l'exemple 3 et 0,640 g d'acide amino benzoïque dans 15 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. On chauffe au reflux pendant 3 heures, filtre le précipité obtenu, lave à l'eau et sèche à 60°C sous pression réduite. On obtient 0,830 g du
25 produit attendu.

Analyse : C₂₀H₂₀N₂O₃, HCl = 356,85

Calculé : C% 67,32 H% 5,93 N% 7,85 Cl% 9,93

Trouvé : 67,1 5,9 7,7 9,6

Spectre IR (Nujol)

30 Absorption région OH/NH

C=O : 1710 cm⁻¹

aromatique + hétérocycle : 1640, 1613, 1591, 1554, 1517,
1495 cm⁻¹

**Exemple 13 : 4'-[(3-butyl 4-cinnolinyl) méthyl] (1,1'-biphé-
35 nyl)-2-carboxylate de méthyle.**

On opère comme à l'exemple 1 à partir de 1,1 g de produit obtenu au stade C de la préparation décrite ci-après, 1,83 g de 4-(bromométhyl) (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle

(préparé selon EP 0 253 310), 0,4 g de zinc éthanolique, 700 mg de tétrakis(triphénylphosphine) palladium dans 100 cm³ de tétrahydrofuranne. Le milieu réactionnel est placé sous ultrasons pendant 15 heures, puis repris par de l'eau et extrait à 5 l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et évaporée. Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétonitrile 8-2), on obtient 760 mg du produit attendu.

Spectre IR (CHCl₃)

10 C=O : 1720 cm⁻¹
système conjugué | 1614, 1599, 1567, 1535, 1515 cm⁻¹
+ aromatique |

Préparation du produit utilisé au départ de l'exemple 13 : 3-butyl 4-chloro cinnoline

15 Stade A : 2-(1-hexynyl) benzeneamine

A une solution de 4,4 g de 2-iodo aniline dans 100 cm³ de triéthylamine, on ajoute 32 mg d'iodure de cuivre et 140 mg de chlorure de bistriphényl phosphine palladium et 2,3 cm³ de 1-hexyne. On agite 15 heures à température ambiante. On évapore 20 à sec et reprend à l'éther, filtre l'insoluble, le lave à l'éther et les fractions étherées sont évaporées à sec. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : hexane-acétate d'éthyle (9-1)). On obtient 3,27 g de produit recherché.

Spectre IR

25 C₆H₄-NH₂ : 3486 cm⁻¹
NH₂ def+ aromatique : 1613, 1570, 1493 cm⁻¹

Stade B : 3-butyl 4-hydroxy cinnoline

A une suspension à 0°C de 3,2 g du produit obtenu au stade A, ci-dessus, dans 100 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, on ajoute à 0°C, une solution de 2 g de nitrite de sodium 30 dans 60 cm³ d'eau, on agite 1 heure 30 à 0°C, puis 1 heure à 100°C. On verse le milieu réactionnel dans 100 cm³ d'eau glacée, essore, lave à l'eau glacée. Le produit humide est repris par 100 cm³ d'eau et alcalinise avec de l'ammoniaque 35 concentrée. On essore, lave à l'eau et sèche à 70°C sous pression réduite. On obtient 1,47 g du produit attendu.

F = 180°C.

Spectre IR : Nujol

Absorption région OH/NH

C=C	1636 cm ⁻¹
+	1604 cm ⁻¹ (épaulement)
Aromatique	1580 cm ⁻¹
5	1578 cm ⁻¹
	1498 cm ⁻¹

Stade C : 3-butyl 4-chloro cinnoline

On opère comme au stade F de la préparation 1, à partir de 1,2 g du produit obtenu au stade B ci-dessus, en utilisant 10 10 cm³ d'oxychlorure de phosphore. Après chromatographie sur silice (éluant : hexane-acétate d'éthyle (6-4)) on obtient 1,16 g du produit recherché. F < 50°C.

Spectre IR : CHCl₃

C=C + aromatique : 1616, 1558 cm⁻¹

15 Exemple 14 : Acide 4'-[(3-butyl 4-cinnolinyl) méthyl] (1,1(-biphényl) 2-carboxylique.

On opère comme à l'exemple 2 à partir de 700 mg de produit obtenu à l'exemple 13 dans 10 cm³ de soude 2N et 20 cm³ d'éthanol. Le milieu réactionnel est protégé au reflux pendant 2 20 heures, versé sur de l'eau et acidifié par addition d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité est lavé à l'eau, séché sous pression réduite et recristallisé dans 20 cm³ d'acéto-nitrile. On obtient 0,27 g du produit attendu. F = 210°C.

Analyse : C₂₆H₂₄N₂O₃, HCl = 396,489

25 Calculé : C% 78,76 H% 6,1 N% 7,06

Trouvé : 78,6 6,0 7,1

Spectre IR (Nujol)

Absorption région OH/NH

C=O : 1718 cm⁻¹

30 système conjugué + . : 1622, 1598, 1576, 1558, 1522 cm⁻¹
aromatique

Exemple 15 : 4-[(3-butyl 4-cinnolinyl) oxy] méthyl benzo-nitrile.

On opère comme à l'exemple 6 à partir du produit obtenu 35 au stade B de la préparation de l'exemple 13 et de 4-(bromo-méthyl) benzonitrile.

Exemple 16 : Acide 4-[(3-butyl 4-cinnolinyl) oxy] méthyl benzoïque.

On opère comme à l'exemple 7 à partir du produit obtenu à l'exemple 15.

Exemple 17 : 4'-[[3-butyl 5-méthylthio 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

5 On prépare une solution de 1,1 g du produit obtenu au stade D de la préparation décrite ci-après et de 1,63 g de 4-(bromométhyl) (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle (préparé selon EP 0 253 310) dans 50 cm³ d'acétone sous agitation et on ajoute 1,2 g de bicarbonate de potassium. Le milieu
10 réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures. La suspension est essorée, l'insoluble est lavé par de l'acétone, filtré et séché. On chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 5-5) et obtient 1,8 g du produit attendu.

15 Spectre IR (CHCl₃)

$\begin{array}{c} \text{C=OMe} \\ || \\ \text{O} \end{array}$: 1720, 1435 cm⁻¹

aromatique + : 1600, 1593, 1557, 1505, 1483 cm⁻¹
hétéroatome

20 **Préparation de l'exemple 17** : 3-butyl 5-méthylthio 4-(1H)-quinolone.

Stade A : 2-butyl 3-[[3-(méthylthio) phényl] amino] 2-butène-dioate de diéthyle.

A une solution de 4,3 g de 2-butyl 3-oxo butanedioate de
25 diéthyle avec 2 cm³ de 3-(méthylthio) aniline, dans 100 cm³ de toluène, on ajoute 50 mg d'acide paratoluène sulfonique. On agite 4 heures au reflux en éliminant l'eau formée. On évapore à sec et chromatographie le résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène à 30 % d'hexane), on obtient 5,1 g du pro-
30 duit recherché. F = 55°C.

Spectre IR (CHCl₃)

=C-NH complexe : 3240 cm⁻¹

C=O : 1732 - 1658 cm⁻¹

C=C + aromatique : 1598, 1583, 1488 cm⁻¹

35 **Préparation de 2-butyl 3-oxo butanedioate de diéthyle**

A une solution d'éthylate de sodium, préparée par agitation pendant 1 heure à 40°C de 2,3 g de sodium et 150 cm³ d'éthanol, on ajoute 100 cm³ d'éther puis 13,55 cm³ de

diéthylxalate. On chauffe 15 minutes au reflux, refroidit légèrement et ajoute 50 cm³ de caproate d'éthyle, on agite 3 heures au reflux et 16 heures à 30-35°C. On ajoute 50 cm³ d'eau, sépare la phase aqueuse, par décantation, la lave avec 5 de l'éther par deux fois et acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2N. On extrait 3 fois à l'éther, lave les phases organiques à l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. Le produit obtenu 9,5 g est utilisé tel quel pour le stade suivant.

- 10 Stade B : 3-butyl 1,4-dihydro 5-(méthylthio) 4-oxo 2-quinoléine carboxylate d'éthyle

On chauffe 45 minutes à 250°C, 1 g du produit obtenu au stade A. On refroidit et chromatographie sur silice le produit brut réactionnel (éluant : chlorure de méthylène) on obtient 15 700 mg du produit recherché. F = 80°C.

Spectre IR (CHCl₃)

NH complexe : 3330 cm⁻¹ (F)

: 1743 cm⁻¹, 1707 (f)

C=O

C=O + C=C + | 1610, 1596, 1559, 1530 cm⁻¹

- 20 aromatique |

Stade C : Chlorhydrate de l'acide 3-butyl 1,4-dihydro 5-(méthylthio) 4-oxo 2-quinoléinecarboxylique

On agite 2 heures au reflux 0,63 g du produit obtenu au stade B ci-dessus dans 10 cm³ d'une solution N de soude. On 25 verse dans l'eau glacée, acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, essore, lave à l'eau, sèche et empâte dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle. On obtient 495 mg du produit recherché. F = 240°C.

Spectre IR (Nujol)

- 30 Absorption OH/NH : 3328 cm⁻¹

C=O : 1744 cm⁻¹

C=O + C=C + | 1610, 1592, 1560, 1540, 1516 cm⁻¹

aromatique |

Stade D : 3-butyl 5-(méthylthio) 4(1H)-quinolone

- 35 On chauffe 5 minutes à 260°C, 390 mg du produit obtenu au stade C. On obtient 300 mg de produit recherché. F = 144°C.

Spectre IR (CHCl₃)

=C-NH : 3365 cm⁻¹

C=O + C=C + | 1627, 1609, 1585, 1560, 1520 cm⁻¹
aromatique |

EXEMPLE 18 : Sel de diéthylamine de l'acide 4'-[[(3-butyl 1,4-dihydro 5-(méthylthio) 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl) 2-carboxylique.

On agite pendant 2 heures au reflux un mélange de 1,8 g du produit obtenu à l'exemple 17 avec 20 cm³ d'une solution de soude 5N dans 20 cm³ d'éthanol. On coule dans l'eau et acidifie avec de l'hydrogénophosphate de sodium, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol (9-1)). Le produit obtenu est dissous dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle, on ajoute 0,15 cm³ de diéthylamine et agite 30 minutes. Après essorage et lavage par 2 fois 10 cm³ d'acétate d'éthyle puis par 50 cm³ d'éther isopropylique, on sèche à la température ambiante. On obtient 380 mg du produit attendu. F = 160°C.

Analyse : C₃₂H₃₈N₂O₃S = 530,735

Calculé : C% 72,42 H% 7,22 N% 5,28 S% 6,04

20 Trouvé : 71,6 7,1 5,1 5,9

Spectre IR (CHCl₃)

⊕

Absorption type NH₂- et ou -N[⊕]-H ~ 3100 --> 2200 cm⁻¹
C=O + aromatique : 1624, 1592, 1558, 1516 cm³

25 **Exemple 19** : 3-butyl 4-[[2'-méthoxycarbonyl] (1,1'-biphényl) 4-yl] méthoxy] 2-quinoléinecarboxylate d'éthyle.

On opère comme à l'exemple 8 à partir de 0,2 g du produit obtenu au stade C de la préparation de l'exemple 1 dans 5 cm³ d'acétone anhydre et ajoute 0,2 g de carbonate de potassium. Après agitation, on ajoute 0,21 g de 4-(bromométhyl) (1,1'-biphényl) 2-carboxylate de méthyle (préparé selon EP 0 253 310). Après chromatographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol-99-1), on obtient 180 mg du produit attendu.

35 Spectre IR (CHCl₃)

>=O : 3100 --> 2200 cm⁻¹
système conjugué+aromatique : 1618, 1599, 1584, 1562, 1492 cm³

Exemple 20 : Acide 3-butyl 4-[[2'-carboxy (1,1'-biphényl) 4-

yl] méthoxy] 2-quinoléinecarboxylique.

On opère comme à l'exemple 9 à partir de 0,3 g du produit obtenu à l'exemple 19 dans 5 cm³ de soude concentrée. On ajoute 2 cm³ d'eau et 5 cm³ d'éthanol et chauffe pendant 3 heures au reflux. L'éthanol est évaporé, la solution refroidie à 0°C et acidifiée avec de l'acide chlorhydrique. Les cristaux sont essorés, lavés avec de l'eau et séchés. Après recristallisation dans 10 cm³ de diméthylformamide à ~ 1% d'eau, on obtient 0,176 g du produit attendu. F = 162°C.

10 Analyse : C₂₈H₂₅NO₅ = 455,52

Calculé : C% 73,12 H% 5,68 N% 3,16

Trouvé : 72,8 5,7 3,1

Spectre IR (Nujol)

>=O : 1710, 1672 cm⁻¹

15 aromatique + hétéroatome : 1645, 1615, 1603, 1522, 1485 cm³

Exemple 21 : Acide 4'-[[(3-butyl 4-quinoléinyl) oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

Le produit est obtenu à partir du produit obtenu à l'exemple 20 par décarboxylation dans l'oxyde de biphényle en chauffant à 250°C avant 5 minutes.

Exemple 22 : 4'-[(2-phényl 4-quinazolinyl) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

On prépare au préalable le bromure de [[2'-(méthoxycarbonyl) (1,1'-biphényl) 4-yl] méthyl] zinc à partir de 400 mg de zinc dans 1 cm³ de tétrahydrofur et 1,53 g de 4'-(bromométhyl) (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle (Réf. P.

KNOCHEL J. Org. Chem. 1988, vol. 53, p. 5789-5791). On ajoute à la solution ainsi obtenue 240,69 mg de 4-chloro 2-phényl quinazoline et 115 mg de complexe de palladium tétrakis(tri-phénylphosphine) et laisse à 50°C pendant 6 heures. Le milieu réactionnel est versé sur un mélange eau/glace/acide acétique. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, à l'eau saturée en chlorure de sodium, séchée et évaporée. Après chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle-hexane 1-9 puis 2-8), on obtient 260 mg du produit attendu. F = 121-122°C après recristallisation dans l'éther isopropylique.

Spectre IR (CHCl₃)

C=O : 1722 cm⁻¹

aromatique + | 1618, 1600, 1534, 1520, 1459 cm³
système conjugué |

Exemple 23 : Acide 4'-[(2-phényl 4-quinazolinyl) méthyl]

5 (1,1'-biphényl) 2-carboxylique.

On introduit 240 mg du produit obtenu à l'exemple 22 dans 2 cm³ d'éthanol et ajoute 0,55 cm³ de soude 2N. La solution est agitée 2 jours à la température ambiante puis portée au reflux pendant 2 heures. La solution est alors évaporée à sec, reprise par de l'eau et neutralisée avec de l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité est filtré, séché et recristallisé dans un mélange eau-alcool isopropylique 10-90. On obtient 150 mg du produit attendu. F = 210°C.

Analyse : C₂₈H₂₀N₂O₂ = 416,48

15 Calculé : C% 80,75 H% 4,84 N% 6,72

Trouvé : 80,7 4,9 6,7

Spectre IR (Nujol)

C=O : 1698 cm⁻¹

aromatique : 1618, 1600, 1572, 1548, 1518, 1498 cm³

20 Exemple 24 : 4'-[(2-butyl 4-quinazolinyl) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

On opère comme à l'exemple 22 à partir de la 4-chloro 2-butyl quinazoline obtenue au stade C de la préparation indiquée ci-après et de l'organozincique préparé ainsi qu'il est indiqué à l'exemple 22.

Préparation de la 4-chloro 2-butyl quinazoline utilisée à l'exemple 24.

Stade A : N-(2(cyanophényl) valéramide.

On dissout 10 g d'orthocyanoaniline dans 50 cm³ de pyridine anhydre puis ajoute 11,2 cm³ de chlorure de valéroyle et porte au reflux pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est versé sur 100 cm³ d'eau glacée et on acidifie par HCl aqueux 2N jusqu'à pH = 7. On extrait à l'acétate d'éthyle, réunit les phases organiques et lave d'abord avec 100 cm³ d'eau puis avec 100 cm³ de solution saturée en chlorure de sodium. On déshydrate la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre, filtre et évapore. Le solde obtenu est empâté dans de l'éther isopropylique. On filtre et évapore. On obtient 13,7 g

du produit attendu. F = 76°C.

Spectre IR (CHCl₃)

-NH : 3416 cm⁻¹

-C≡N : 2222 cm⁻¹

5 aromatique + amide : 1605, 1583, 1520 cm³

Stade B : 2-butyl 4-oxo quinazoline.

On dissout 13,7 g de produit obtenu au stade A dans 150 cm³ de dioxanne. On ajoute 400 cm³ de solution aqueuse de soude puis 18 cm³ d'eau oxygénée à 30%. On porte au reflux
10 pendant 2 heures, ajoute de l'acide acétique jusqu'à pH = 3 puis de l'ammoniaque à 28% jusqu'à pH = 8 dans un bain glacé. On filtre, lave à l'eau et sèche sous pression réduite à 50°C. On obtient 10,56 g du produit attendu. F = 156°C.

Spectre IR (CHCl₃)

15 =NH- : 3385 cm⁻¹

>C=O : 1674 cm⁻¹

aromatique : 1613, 1565 cm³

Stade C : 2-butyl 4-chloro quinazoline.

On introduit sous agitation magnétique à 0°C 100 mg du
20 produit obtenu au stade B dans 1 cm³ d'oxychlorure de phosphore puis ajoute 85 microlitres de N,N-diisopropyléthylamine. On laisse revenir à la température ambiante, chauffe au reflux pendant 2 heures puis laisse revenir à la température ambiante. On évapore à sec, puis dissout dans un minimum de chlorure
25 de méthylène, lave à l'eau et à l'eau saturée en chlorure de sodium. On extrait à l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice (éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 95-5). On obtient 28 mg du produit attendu utilisé
30 tel quel.

Exemple 25 : Acide 4'-[(2-butyl 4-quinazolinyl) méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

On opère comme à l'exemple 23 à partir du produit obtenu à l'exemple 24.

35 En plus des produits décrits dans les exemples ci-dessus, qui illustrent l'invention sans toutefois la limiter, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessous constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la

même invention comme exemples 27 à 30 :

Exemple 27 : 4'-[[[3-butyl 2-(hydroxyméthyl) 4-quinoléinyl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylate de méthyle.

Exemple 28 : Acide 4'-[[[3-butyl 2-(hydroxyméthyl) 4-quinoléi-
5 nyl] oxy] méthyl] (1,1'-biphényl)-2-carboxylique.

Exemple 29 : 4-[2-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] éthyl] benzoate de méthyle.

Exemple 30 : Acide 4-[2-[(2-butyl 4-quinoléinyl) oxy] éthyl] benzoïque.

10 **EXEMPLE 31** : composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- Produit de l'exemple 9 10 mg

- Excipient pour un comprimé terminé à 100 mg

15 (détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium)

RESULTATS PHARMACOLOGIQUES

1) **Test sur le récepteur de l'angiotensine II**

20 On utilise une préparation membranaire fraîche obtenue à partir de foie de rat. Le tissu est broyé au polytron dans un tampon Tris 50 mM pH 7,4 le broyage est suivi de 3 centrifugations à 30 000 g 15 minutes avec reprises intermédiaires des culots dans le tampon Tris pH 7,4.

25 Les derniers culots sont remis en suspension dans un tampon d'incubation (Tris 20 mM, NaCl 135 mM, KCl 10 mM, glucose 5 mM, MgCl₂ 10 mM de fluorure de phénylméthyl sulfonyl 0,3 mM, bacitracine 0,1 mM bis(triméthylsilyl) acétamide 0,2 %).

30 On répartit des fractions aliquotes de 2 ml dans des tubes à hémolyse et ajoute de la ¹²⁵I angiotensine II (25 000 DPM/tube) et le produit à étudier. (Le produit est d'abord testé à 3 x 10⁻⁵M en triple). Lorsque le produit testé déplace de plus de 50 % la radioactivité liée spécifiquement
35 au récepteur, il est testé à nouveau selon une gamme de 7 concentrations afin de déterminer la concentration qui inhibe de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur. On détermine ainsi la concentration inhibitrice 50 %.

La liaison non spécifique est déterminée par addition du produit de l'exemple 94 du brevet européen 0253310 à 10^{-5}M (en triple). On incube à 25°C pendant 150 minutes, remet au bain-marie à 0°C , 5 minutes, filtre sous vide, rince au tampon Tris 5 pH 7,4 et compte la radioactivité en présence du scintillant Triton.

Le résultat est exprimé directement en concentration inhibitrice 50 % (CI_{50}), c'est-à-dire en concentration de produit étudié, exprimée en nM, nécessaire pour déplacer 50 % 10 de la radioactivité spécifique fixée sur le récepteur étudié.

Résultat :

15	Produit de l'exemple	CI_{50} en nanomoles
	4	540
	9	499

20

2 - Mise en évidence de l'activité antagoniste de l'angiotensine II sur la veine porte isolée

La veine porte est prélevée, sur des rats mâles Wistar (350 g environ) (IFFA Crédo France) après dislocation cervicale. Elle est mise rapidement dans une solution physiologique (voir ci-dessous) à température ambiante. Un anneau de 1 mm environ est monté dans un bain à organe isolé contenant 20 ml de la solution physiologique suivante (composition en mM : NaCl 118,3 - KCl 4,7 - MgSO_4 1,2 - KH_2PO_4 1,2 - NaHCO_3 25 - 25 glucose 11,1 - CaCl_2 2,5) le milieu est maintenu à 37°C et oxygéné par un mélange O_2 95 %, CO_2 5 %. La tension initiale imposée est de 1 g, les anneaux sont laissés au repos pendant 60 à 90 minutes. Afin d'éviter les contractions spontanées, du verapamil est ajouté au bain d'incubation (1.10^{-6}M).

35 A la fin de la période de repos l'angiotensine II (hypertensine Ciba) 3.10^{-8}M est ajoutée dans le bain d'incubation et laissée au contact de la préparation pendant 1 minute. Cette opération est répétée chaque 30 minutes, le tissu étant lavé 3

ou 4 fois entre deux stimulations à l'angiotensine. Le composé à étudier est introduit dans le bain 15 minutes avant une nouvelle stimulation par l'angiotensine. Des concentrations croissantes de la molécule étant appliquées, une CI_{50} (concentration qui produit une inhibition de 50 % de la réponse à l'angiotensine) peut être calculée, celle-ci est exprimée en nanomoles.

Résultats :

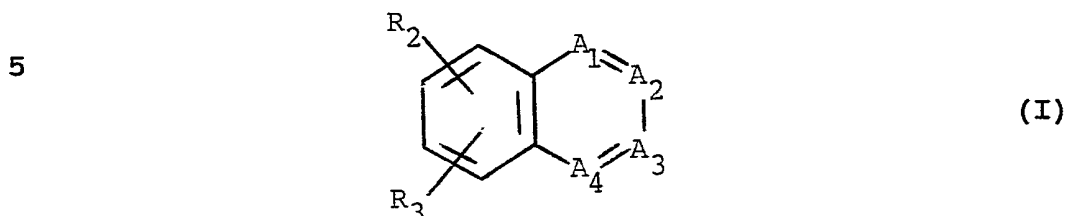
10

Produit de l'exemple	CI_{50} en nanomoles
4	131
9	154

15

REVENDICATIONS

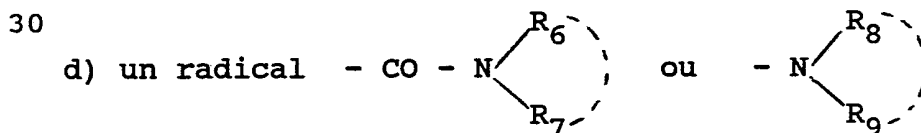
1.- Produits de formule (I):



10 dans laquelle:

R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent:

- a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, 15 salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- 20 c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique 25 comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,



dans lesquels:

ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 , identiques ou différents,

35 représentent:

- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs

radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,

- un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,

- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié, ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

ou bien R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6 atomes de carbone,

A_1 , A_2 , A_3 et A_4 , identiques ou différents, représentent un atome d'azote ou le radical - C - R_4 tel que:



soit R_4 représente le radical R_1 tel que R_1 représente:

a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, mercapto,

cyano, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,

b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkyl-
 5 thio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
 c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces
 10 radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les
 15 atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

soit R_4 représente le radical - R_5 - Y tel que:

- R_5 représente:

a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, ren-
 20 fermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical -OZ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement
 25 substitué par un acide aminé,

b) un radical -NH-, -O(CH₂)_n- ou -S(CH₂)_n- dans lequel n représente un entier de 0 à 4,

Y représente le radical - Y_1 - B - Y_2 dans lequel:

Y_1 représente un radical aryle monocyclique comprenant 5
 30 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peu-
 35 vent représenter R_2 ou R_3 ,

B représente:

soit une simple liaison entre Y_1 et Y_2 ,

soit l'un des radicaux divalents suivants: -CO- , -CO-NH-,

$-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ ou $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ avec n représentant les valeurs 0 à 4,

Y_2 représente:

soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène
5 ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluoro-
méthyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole ou
isoxazole,

soit, quelle que soit la valeur de B et Y_2 étant identique ou
différent de Y_1 , les valeurs définies pour Y_1 ,

10 étant entendu que:

d'une part les produits de formule (I) sont tels que A_1 , A_2 ,
 A_3 et A_4 sont tels que l'un au moins et deux au plus représen-
tent un atome d'azote et l'un au moins représente le radical
méthine substitué par le radical $-\text{R}_5 - \text{Y}$ dans lequel Y repré-
15 sente le radical $\text{Y}_1 - B - \text{Y}_2$ dans lequel Y_2 est choisi parmi
les valeurs définies pour Y_1 , sachant que si l'un de A_1 , A_2 ,
 A_3 , A_4 représente un radical méthine substitué par un radical
benzyle alors un autre de A_1 , A_2 , A_3 , A_4 représente $-\text{R}_5 - \text{Y}$;
d'autre part les produits de formule (I) ne peuvent pas repré-

20 senter les produits suivants:

ou bien l'un de R_2 et R_3 représente le radical méthyle ou
méthoxy, A_1 représente le radical méthine substitué par le
radical benzyle, A_2 et A_4 représentent un atome d'azote et A_3
représente le radical méthine substitué par le radical phény-

25 le,

ou bien R_2 et R_3 représentent l'atome d'hydrogène ou le radi-
cal méthyle et A_1 , A_2 , A_3 et A_4 sont tels que:

- deux représentent le radical méthine substitué par le radi-
cal benzyle,

30 - l'un représente un atome d'azote,

- et le dernier représente un atome d'azote ou un radical
méthine ,

ou bien A_1 représente un radical méthine, A_2 représente le
radical méthine substitué par le radical méthyle lui-même

35 substitué par le radical hydroxyle ou le radical acétyle, A_3
représente un atome d'azote, R_2 et R_3 en position 6 et 7
représentent tous deux un radical alkyloxy renfermant au plus
3 atomes de carbone et A_4 représente le radical méthine

substitué par un radical - $(CH_2)_n$ - Ar dans lequel n représente un entier de 0 à 2 et Ar représente un radical aromatique,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
5 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

2.- Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisés en ce que le ou les substituants, identiques ou différents que peuvent porter :

a) les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy et alkylthio que peuvent représenter R_1 , R_2 et R_3 ,

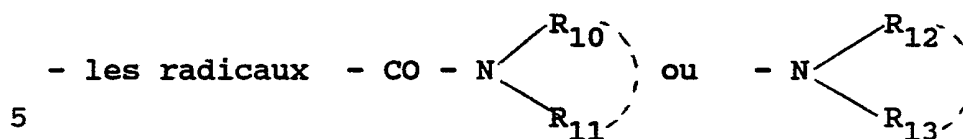
b) les radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy et
15 arylthio que peuvent représenter R_1 , R_2 et R_3 ,
sont choisis dans le groupe formé par:

- les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, nitro, formyle, acyles ou acyloxy ayant au plus 6 atomes de carbone, benzoyle, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical
20 alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux alkyle et alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle et les radicaux alkyloxy renfermant au plus 6 atomes
25 de carbone,

- les radicaux alkyloxy et alkylthio linéaires et ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone,

- les radicaux aryle et arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical
30 aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués
35 par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux

renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,

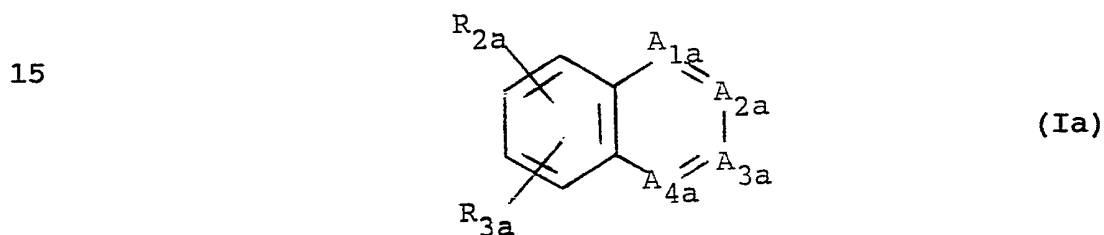


dans lesquels:

ou bien R_{10} et R_{11} ou R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent:

- un atome d'hydrogène,
- 10 - un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de
- 15 carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle
- 20 représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par
- 25 un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié,
- 30 ou bien R_{10} et R_{11} ou R_{12} et R_{13} forment respectivement avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les
- 35 atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy et

acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone,
 les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié,
 ou bien R_{12} et R_{13} , identiques ou différents, représentent un
 radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6
 5 atomes de carbone,
 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomè-
 res, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et
 organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits
 10 produits de formule (I).
 3.- Produits de formule (I) telle que définie aux revendica-
 tions 1 et 2 et répondant à la formule (Ia):



20 dans laquelle:

R_{2a} et R_{3a} , identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par:

- l'atome d'hydrogène,
- les atomes d'halogène,
- 25 - le radical hydroxyle,
- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes
- 30 de carbone,
- les radicaux alkyle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphthyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identi-
- 35 ques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

- les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinyleméthyle, pyrrolylcarbonyle, morpholinocarbonyle, pipérazinylcarbonyle, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

A_{1a} , A_{2a} , A_{3a} et A_{4a} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical - C - R_{4a} tel que:

15



soit R_{4a} représente le radical R_{1a} tel que R_{1a} représente:

- l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,

20 - le radical alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, tétrazole et isoxazole,

30



soit R_{4a} représente le radical - C - R_{5a} - Ya dans lequel:

- R_{5a} représente un radical -CH₂-, -NH-, -O-, -OCH₂- ou -SCH₂-

et - Ya représente un radical phényle substitué par un radical

35 tétrazole ou isoxazole ou biphenyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre,

salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
 étant entendu que les produits de formule (Ia) sont tels que
 A_{1a} , A_{2a} , A_{3a} et A_{4a} sont tels que l'un au moins et deux au
 plus représentent un atome d'azote et l'un au moins représente
 5 le radical méthine substitué par le radical - R_{5a} - Ya,
 lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes
 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomè-
 res, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et
 organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits
 10 produits de formule (Ia).

4.- Produits de formule (I) telle que définie aux revendica-
 tions 1 à 3 dans laquelle :

R_2 et R_3 représentent un atome d'hydrogène ou un radical
 alkylthio renfermant au plus 4 atomes de carbone,

15 A_1 , A_2 et A_3 sont tels que l'un ou deux d'entre eux représen-
 tent un atome d'azote, et les autres, identiques ou diffé-
 rents, représente le radical - C - R_4 tel que R_4 est choisi

parmi l'atome d'hydrogène, le radical n-butyle et alkylthio
 20 renfermant au plus 4 atomes de carbone,

et A_4 représente le radical - C - R_5 - Y dans lequel

R_5 représente le radical -CH₂-, -NH-, -O- et -OCH₂-

et Y représente phényle substitué par un radical tétrazole ou
 25 biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radi-
 caux choisis parmi les radicaux cyano, carboxy libre, salifié
 et estérifié et tétrazole,

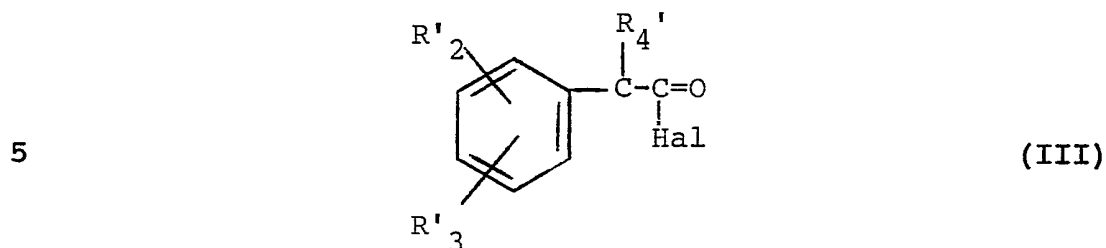
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomè-
 30 res, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et
 organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits
 produits de formule (I).

5.- L'acide 4'-[(2-butyl 4-quinoleinyl) méthyl] (1,1'-biphé-
 nyl)-2-carboxylique,

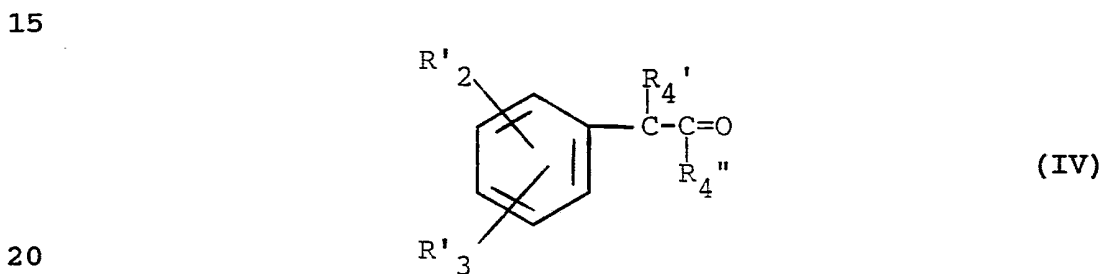
35 - l'acide 4'-[((2-butyl 4-quinoleinyl) oxy] méthyl] (1,1'-
 -biphényl)-2-carboxylique.

6.- Procédé de préparation de produits de formule (I) telle
 que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que:

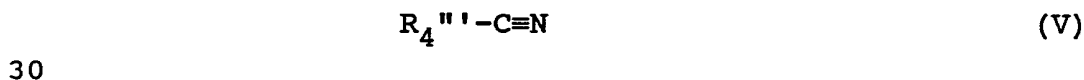
a) soit l'on soumet le composé de formule (III):



dans laquelle R_2' , R_3' et R_4' ont les significations indiquées
 10 à la revendication 1 respectivement pour R_2 , R_3 et R_4 dans
 lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuel-
 lement protégées par des groupements protecteurs
 et Hal représente un atome d'halogène, à une réaction de
 substitution pour obtenir le produit de formule (IV):

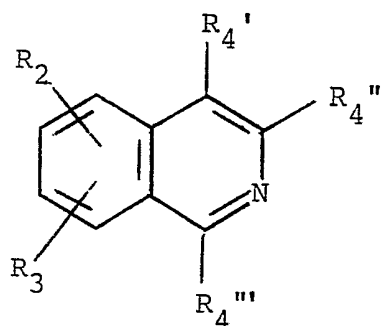


dans laquelle R_2' , R_3' et R_4' ont les significations indiquées
 ci-dessus et R_4'' , identique ou différent de R_4' , a la signi-
 fication indiquée à la revendication 1 pour R_4 dans laquelle
 25 les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées
 par des groupements protecteurs, que l'on fait réagir:
 avec un composé de formule (V):



dans laquelle R_4''' , identique ou différent de R_4' ou R_4'' , a la
 signification indiquée à la revendication 1 pour R_4 dans
 laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuel-
 lement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir
 35 après cyclisation un produit de formule (Ii):

5

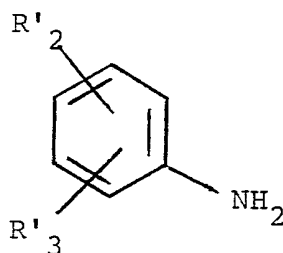


(IIi)

dans laquelle R_2' , R_3' , R_4' , R_4'' et R_4''' ont les significations indiquées ci-dessus,

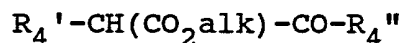
10 b) soit l'on fait réagir un produit de formule (VI):

15



(VI)

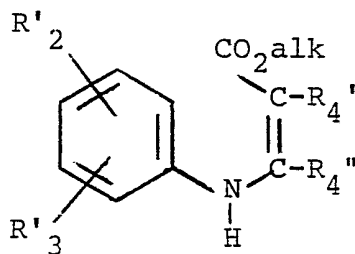
dans laquelle R_2' et R_3' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (VII):



(VII)

dans laquelle R_4' et R_4'' , identiques ou différents, ont les significations indiquées ci-dessus et alk représente un radical alkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone, pour obtenir des produits de formule (VIII):

30

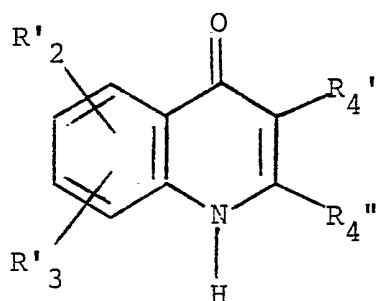


(VIII)

35

dans laquelle R_2' , R_3' , R_4' , R_4'' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on cyclise pour obtenir des produits de formule (IIb):

5

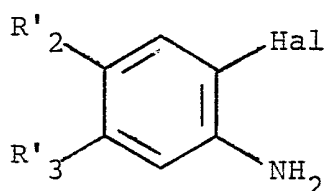


(IIb)

dans laquelle R_2' , R_3' , R_4' et R_4'' ont les significations indiquées ci-dessus,

10 c) soit l'on fait réagir un produit de formule (IX):

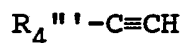
15



(IX)

dans laquelle R_2' et R_3' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (X):

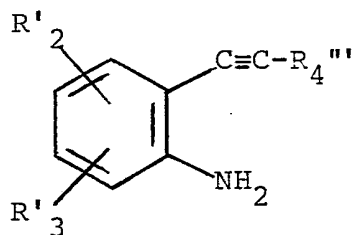
20



(X)

dans laquelle R_4''' a la signification indiquée ci-dessus pour obtenir des produits de formule (XI):

25



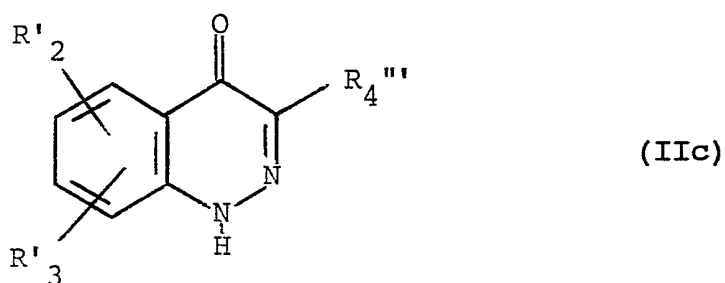
(XI)

30

dans laquelle R_2' , R_3' et R_4''' ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on soumet à une réaction de cyclisation en présence d'un donneur d'azote tel que le nitrite de sodium,

35 pour obtenir un produit de formule (IIc):

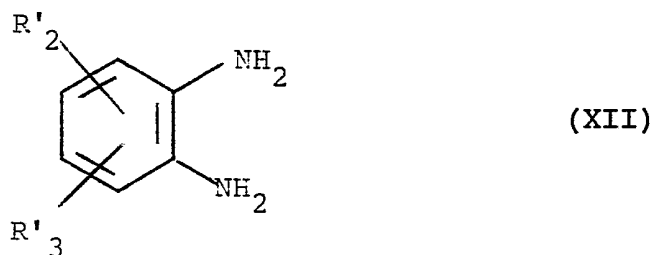
5



dans laquelle R_2' , R_3' et R_4''' ont les significations indiquées ci-dessus,

10 d) soit l'on fait réagir un produit de formule (XII):

15

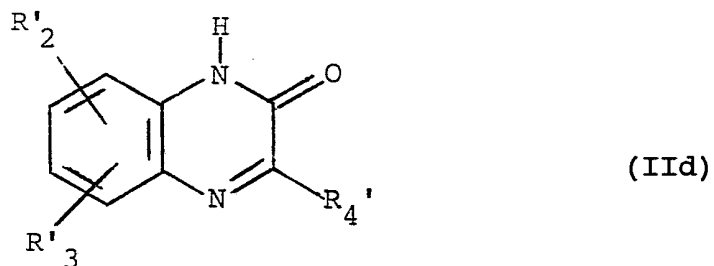


dans laquelle R_2' et R_3' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (XIII):



dans laquelle R_4' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, pour obtenir après cyclisation des produits de formule (IIId):

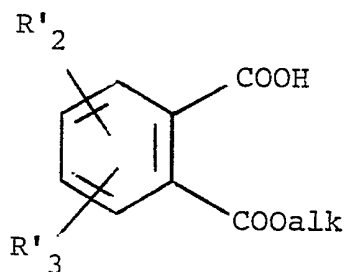
30



dans laquelle R_2' , R_3' et R_4' ont les significations indiquées ci-dessus,

e) soit l'on soumet un produit de formule (XIV):

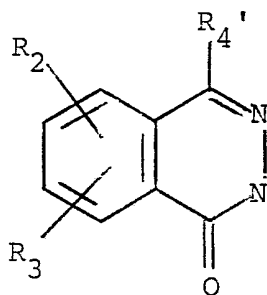
5



(XIV)

dans laquelle R_2' et R_3' et alk ont les significations indiquées ci-dessus, après, si désiré, une réaction d'halogénéation
 10 de la fonction carboxy libre, à une réaction d'addition sur cette fonction carboxy d'un composé de formule R_4' , R_4' ayant la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir après cyclisation en présence d'hydrazine ou d'un dérivé des produits de formule (IIe):

15



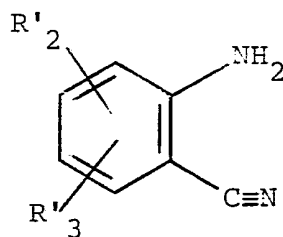
(IIe)

20

dans laquelle R_2' , R_3' et R_4' ont les significations indiquées ci-dessus,

f) soit l'on fait réagir un produit de formule (XV):

25

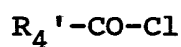


(XV)

30

dans laquelle R_2' et R_3' ont les significations indiquées ci-dessus avec un produit de formule (XVI):

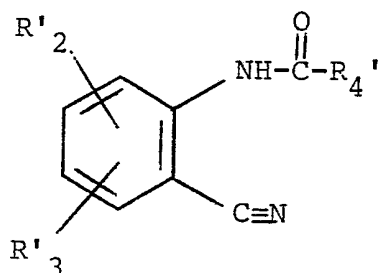
35



(XVI)

dans laquelle R_4' a la signification indiquée ci-dessus pour donner le produit de formule (XVII):

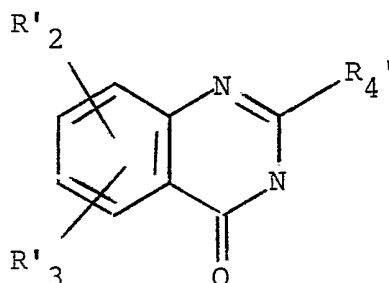
5



(XVII)

dans laquelle R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les significations indiquées précédemment, pour obtenir, après cyclisation, des
10 produits de formule (IIf):

15



(IIf)

dans laquelle R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les significations indiquées
20 ci-dessus, produits de formule (Ii) qui peuvent représenter des produits de formule (I) et produits de formules (IIb), (IIc), (IId), (IIe) et (IIf) telles que définies ci-dessus qui peuvent représenter des produits de formule (I) dans laquelle l'un au moins de A_1 , A_2 , A_3 et A_4 représente un radical méthi-
25 ne portant un radical hydroxyle, que l'on soumet, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- une réaction de réduction complète du radical hydroxyle ou oxo en radical méthine suivie d'une aromatisation,
- 30 - sur les produits de formule (Ii) dans lesquels l'un de R'_4 , R'_4'' ou R'_4''' représente un radical hydroxyle ou sur les produits de formules (IIb), (IIc), (IId), (IIe) et (IIf) que l'on soumet

soit d'abord à une réaction de substitution du radical hydro-
35 xyle par un atome d'halogène suivie de l'action d'un produit de formule $R_{p4}-M-Hal$ dans lequel R_{p4} a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_4 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées

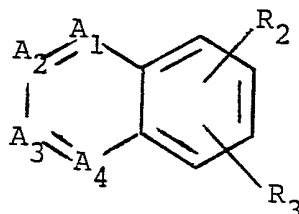
- par des groupements protecteurs, M représente un atome de métal choisi parmi le magnésium, le cuivre et le zinc et Hal représente un atome d'halogène, soit à l'action d'un produit de formule $R_{p4} - Hal$ dans lequel
- 5 Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir les produits de formule (I) correspondants,
- une réaction de transformation d'une fonction oxo (= O) en fonction thioxo (= S),
 - une réaction d'élimination des groupements protecteurs que
- 10 peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique pour obtenir le sel correspondant,
 - une réaction d'estérification d'une fonction acide,
- 15 - une réaction de saponification d'une fonction ester en fonction acide,
- une réaction de transformation d'une fonction alkyloxy en fonction hydroxyle,
 - une réaction de transformation de la fonction cyano en
- 20 fonction acide,
- une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
 - une réaction de dédoublement des formes racémiques, lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les
- 25 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.
- 7.- A titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles
- 30 racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).
- 8.- A titre de médicaments, les produits de formule (I) tels
- 35 que définis aux revendications 2 à 5, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

9.- Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 7 et 8.

10.- A titre de produits industriels nouveaux les composés de 5 formule (VIII), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe) et (IIIf).

11.- Utilisation des produits de formule (F):

10

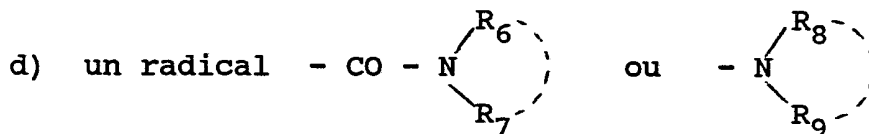


(F)

dans laquelle:

R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent:

- a) un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical hydroxyle, mercapto, cyano, nitro, sulfo, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,



35 dans lesquels:

ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent:

- un atome d'hydrogène,

- un radical alkyle ou alkényle renfermant au plus 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,
- 5 - un radical alkyle ou alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone substitué par un radical alkyloxy renfermant au plus 6 atomes de carbone,
- un radical aryle ou arylalkyle dans lequel le radical alkyle linéaire ou ramifié renferme au plus 6 atomes de carbone,
- 10 ces radicaux aryle et arylalkyle étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxy-
- 15 gène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alkyloxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le
- 20 radical carboxy libre, salifié ou estérifié, ou bien R_6 et R_7 ou R_8 et R_9 forment respectivement ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux
- 25 renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, nitro, les radicaux alkyle, alkényle, alky-
- 30 loxy, alkylthio et acyle, ces radicaux renfermant au plus 6 atomes de carbone, le radical carboxy libre, salifié ou estérifié,
- ou bien R_8 et R_9 , identiques ou différents, représentent un radical acyle dérivé d'acide carboxylique renfermant au plus 6
- 35 atomes de carbone,
- A_1 , A_2 , A_3 et A_4 , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical - C - R_4 tel que:



soit R_4 représente le radical R_1 tel que R_1 représente:

- a) un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, cyano, benzoyle, acyle ayant au plus 12 atomes de carbone, carboxy libre, salifié ou estérifié, cycloalkyle renfermant de 3 à 7 5 atomes de carbone,
- b) un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés, renfermant au plus 6 atomes de carbone et étant éventuellement substitués,
- c) un radical aryle, arylalkyle, arylalkényle, aryloxy ou 10 arylthio dans lesquels les radicaux alkyle et alkényle, linéaires ou ramifiés, renferment au plus 6 atomes de carbone, ces radicaux aryle, arylalkyle, arylalkényle ou arylthio étant tels que le radical aryle représente un radical monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou un radical constitué de cycles 15 condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués,

soit R_4 représente le radical - R_5 - Y tel que:

20 - R_5 représente:

- a) un radical divalent alkylène, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical oxo et le radical -OZ dans lequel Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou 25 ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un acide aminé,
- b) un radical -NH-, -O(CH₂)_n- ou -S(CH₂)_n- dans lequel n représente un entier de 0 à 4,

30 Y représente le radical - Y_1 - B - Y_2 dans lequel:

- Y_1 représente un radical aryle monocyclique comprenant 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés comprenant 8 à 10 chaînons, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre, et étant éventuellement substitués par un ou 35 plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux que peuvent représenter R_2 ou R_3 ,

B représente:

soit une simple liaison entre Y_1 et Y_2 ,
 soit l'un des radicaux divalents suivants: $-CO-$, $-CO-NH-$,
 $-NH-CO-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ ou $-S-(CH_2)_n-$ avec n
 représentant les valeurs 0 à 4,

5 Y_2 représente:

soit, si B représente une simple liaison, un atome d'hydrogène
 ou d'halogène, un radical hydroxyle, cyano, nitro, trifluoro-
 méthyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole ou
 isoxazole,

10 soit, quelle que soit la valeur de B et Y_2 étant identique ou
 différent de Y_1 , les valeurs définies pour Y_1 ,
 lesdits produits de formule (F) étant sous toutes les formes
 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomè-
 res, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et

15 organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits
 produits de formule (F) pour la préparation de médicaments
 destinés,

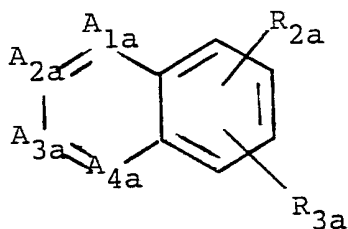
soit au traitement de l'hypertension artérielle, des insuffi-
 sances cardiaques, des insuffisances rénales et dans la pré-

20 vention des resténoses post-angioplastie,

soit au traitement de certains désordres gastro-intestinaux ou
 gynécologiques.

12.- Utilisation telle que définie à la revendication 11,
 caractérisée en ce que les produits de formule (F) sont utili-
 25 sés dans la préparation de médicaments destinés au traitement
 de l'hypertension artérielle, des insuffisances cardiaques,
 des insuffisances rénales et dans la prévention des resténoses
 post-angioplastie.

13.- Utilisation telle que définie aux revendications 11 et
 30 12, caractérisée en ce que les produits de formule (F) répon-
 dent à la formule (Fa):



(Fa)

dans laquelle:

R_{2a} et R_{3a} , identiques ou différents, sont choisis dans le groupe formé par:

- l'atome d'hydrogène,
- 5 - les atomes d'halogène,
- le radical hydroxyle,
- le radical mercapto, cyano, nitro, formyle, benzoyle, acyle ayant au plus 6 atomes de carbone,
- les radicaux carboxy libre, salifié ou estérifié par un
- 10 radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone,
- les radicaux alkyle, alkyloxy et alkylthio linéaires ou ramifiés renfermant au plus 6 atomes de carbone, phényle, naphthyle, benzyle et phénylthio, tous ces radicaux étant
- 15 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle, les radicaux alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,
- 20 - les radicaux amino, mono- ou dialkylamino, carbamoyle, pyrrolyle, morpholino, pipérazinyle, pyrrolylméthyle, morpholinométhyle, pipérazinyleméthyle, pyrrolylcarbonyle, morpholinocarbonyle, pipérazinylcarbonyle, tous les radicaux pipérazinyle de ces radicaux étant éventuellement substitués sur le
- 25 second atome d'azote par un radical alkyle ou phényle, ces radicaux alkyle et phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, tri-
- 30 fluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et isoxazole,

A_{1a} , A_{2a} , A_{3a} et A_{4a} , identiques ou différents, représentent un atome d'azote et le radical - C - R_{4a} tel que:



- 35 soit R_{4a} représente le radical R_1 tel que R_{1a} représente:
 - l'atome d'hydrogène, le radical hydroxyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone,

- le radical alkyle, alkényle, alkyloxy, acyle ou alkylthio, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone, le radical phényle, benzyle, phénoxy, phénylthio, tous ces radicaux aliphatiques ou cycliques étant
 5 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, alkyle, alkyloxy ou acyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, carboxy libre, salifié ou estérifié par un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de
 10 carbone, tétrazole et isoxazole,

soit R_{4a} représente le radical $-C(=O)-R_{5a}-Y_a$ dans lequel:
 - R_{5a} représente un radical $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-OCH_2-$ ou $-SCH_2-$

15 et $-Y_a$ représente un radical phényle ou biphényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle, halogène, alkyle et alkyloxy renfermant au plus 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, cyano, nitro, carboxy libre, salifié ou estérifié, tétrazole et
 20 isoxazole,

lesdits produits de formule (Fa) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits
 25 produits de formule (Fa).

14.- Utilisation telle que définie aux revendications 12 et 13, caractérisée en ce que les produits de formule (F) répondent à la formule (I) telle que définie à la revendication 4.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFR 9101374
FA 460088

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
P,X	EP-A-0 412 848 (IMPERIAL CHEM. IND.) * En entier * ---	1-14
X	US-A-3 936 461 (WARNER LAMBERT) * En entier * ---	1-2,7- 10,12- 14
X	GB-A-2 143 814 (SHOWA DENKI K.K.) * Exemple 7 * ---	1-2,6-9 ,12-14
X	US-A-4 956 371 (SHOUPPE et al.) * Exemple 6 * ---	1-2,7-9 ,12-14
X	EP-A-0 191 603 (FUJISAWA PHARM. CO.) * Revendications * ---	1-2,7-9 ,12-14
X	US-A-4 025 629 (UPJOHN) * En entier * ---	1-2,7-9 ,12-14
X	CHIMIE THERAPEUTIQUE, no. 2, mars-avril 1973, pages 154-168; A. ALLAIS et al.: "Recherche de composés analgésiques non narcotiques. Etude de nouvelles (alcoxycarbonyl-2' phénylamino)-4 quinoléines et de molécules apparentées" * Tableau I; page 154 * ---	1-2,7-9
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C 07 D 215/00 A 61 K 31/00 C 07 D 237/00 C 07 D 239/00
X	EP-A-0 342 775 (SMITHKLINE BECKMAN) * Revendications 1,7-10 * ---	1-2,7-9 ,11
X	WO-A-8 400 489 (AMERICAN HOSPITAL SUPPLY) * Pages 30-37; revendications * --- -/-	1-2,7-9 ,12-14
Date d'achèvement de la recherche 23-10-1991		Examineur DE JONG B.S.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES 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 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		

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

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

FR 9101374
FA 460088

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 23, 1979, page 669, abrégé no. 186992m, Columbus, Ohio, US; & ES-A-453 829 (LABORATORIO FORTUNY S.A.) 01-01-1979 * Abrégé *	10	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 55, no. 10, mai 1961, abrégé no. 9333h, Columbus, Ohio, US; H. MITSUBISHI et al.: "Constituents of Umbelliferae plants. II. Isolation of the active principles of Iugusticum root", & CHEM. PHARM. BULL. (TOKYO) 8, 243-5(1960)	10	
X	FR-A-2 377 400 (ROUSSEL-UCLAF) * Exemple 4 *	6,10	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 85, 1976, page 466, abrégé no. 45850y, Columbus, Ohio, US; S.I. YAKIMOVICH et al.: "Tautomerism in a series of nitrogen derivatives of ethyl alpha-ethoxalylcarboxylates", & ZH. ORG. KHIM. 1976, 12(5), 949-56 * Composé III *	10	
X	GB-A-1 419 788 (PFIZER) * Page 8 *	10	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
23-10-1991		DE JONG B.S.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES 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 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			