

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 06.12.99.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 08.06.01 Bulletin 01/23.

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

60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71) Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

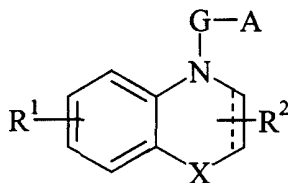
72) Inventeur(s) : VIAUD MARIE CLAUDE, GUILLAUMET GERALD, DAUBOS PHILIPPE, BENNEJEAN CAROLINE, DELAGRANGE PHILIPPE et RENARD PIERRE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) :

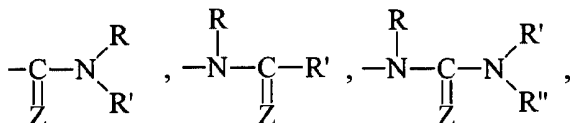
54) NOUVEAUX DERIVES (DIHYDRO)BENZOXAZINIQUES ET (DIHYDRO) BENZOTHIAZINIQUES SUBSTITUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

57) L'invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle:  
- G représente une chaîne alkylène contenant de 1 à 4 carbones,  
- A représente un groupement-

- X représente un atome d'oxygène ou de soufre.  
- R<sup>2</sup> et R<sup>1</sup> sont tels que définis dans la description.  
Médicaments.



La présente invention concerne de nouveaux dérivés (dihydro)benzoxaziniques et (dihydro)benzothiaziniques substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

On trouve dans la littérature de nombreuses structures benzoxaziniques et benzothiaziniques substituées utiles tant en synthèse (Tetrahedron, 53 (26), 1997, pp. 8853-8870 ; Heterocycl. Commun., 2 (3), 1996, pp. 273-274 ; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (10), 1991, pp. 2525-2529 ; Chem. Pharm. Bull., 34 (1), 1986, pp. 130-139 ; Indian J. Pharm., 35 (2), 1973, pp. 58-59) qu'en tant que modulateurs des canaux potassiques (Eur. J. Med. Chem., 33 (12), 1998, pp. 957-967 ; Chem. Pharm. Bull., 44 (1), 1996, pp. 103-114), ou encore en tant qu'agents anticancéreux (Heterocycl. Commun., 3 (3), 1997, pp. 279-284 ; Heterocycl. Commun., 2 (6), 1996, pp. 587-592 ; Anti-Cancer Drugs, 6 (5), 1995, pp. 693-696).

Les composés de la présente invention sont nouveaux et présentent des caractéristiques pharmacologiques très intéressantes concernant les récepteurs mélatoninergiques.

De nombreuses études ont mis en évidence ces dix dernières années le rôle capital de la mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) dans de nombreux phénomènes physiopathologiques ainsi que dans le contrôle du rythme circadien. Toutefois, elle possède un temps de demi-vie assez faible dû à une rapide métabolisation. Il est donc très intéressant de pouvoir mettre à la disposition du clinicien des analogues de la mélatonine, métaboliquement plus stables et présentant un caractère agoniste ou antagoniste, dont on peut attendre un effet thérapeutique supérieur à celui de l'hormone elle-même.

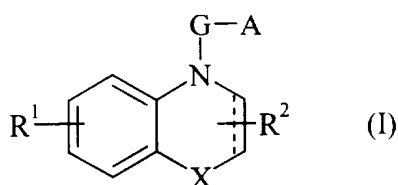
Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) et du sommeil (Psychopharmacology, 1990, 100, pp. 222-226), les ligands du système mélatoninergique possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le système nerveux central, notamment anxiolytiques et antipsychotiques (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), pp. 264-272), analgésiques (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp. 222-223), ainsi que pour le traitement des maladies de Parkinson (J. Neurosurg. 1985, 63, pp. 321-341) et d'Alzheimer (Brain Research, 1990,

528, pp. 170-174). De même, ces composés ont montré une activité sur certains cancers (Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp. 164-165), sur l'ovulation (Science 1987, 227, pp. 714-720), sur le diabète (Clinical Endocrinology, 1986, 24, pp. 359-364), et dans le traitement de l'obésité (International Journal of Eating Disorders, 1996, 20 (4), pp. 443-446).

Ces différents effets s'exercent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de la mélatonine. Des études de biologie moléculaire ont montré l'existence de plusieurs sous-types réceptoriels pouvant lier cette hormone (Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, p. 50 ; WO 97.04094). Certains de ces récepteurs ont pu être localisés et caractérisés pour différentes espèces, dont les mammifères. Afin de pouvoir mieux comprendre les fonctions physiologiques de ces récepteurs, il est d'un grand intérêt de disposer de ligands spécifiques. De plus, de tels composés, en interagissant sélectivement avec l'un ou l'autre de ces récepteurs, peuvent être pour le clinicien d'excellents médicaments pour le traitement des pathologies liées au système mélatoninergique, dont certaines ont été mentionnées précédemment.

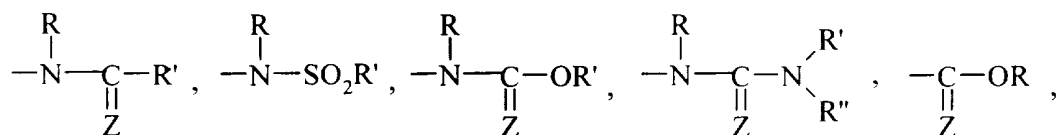
Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, montrent une très forte affinité pour les récepteurs de la mélatonine et/ou une sélectivité pour l'un ou l'autre des sites de liaisons mélatoninergiques.

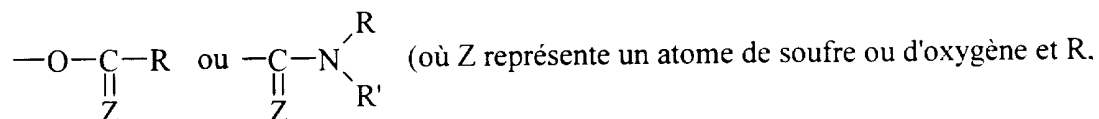
Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

♦ R<sup>1</sup> représente un atome d'halogène ou un groupement R, OR, SR, SO<sub>2</sub>NRR', -NRR',





- 5
- ◆ G représente une chaîne alkylène comportant de 2 à 4 atomes de carbones lorsque A

représente un groupement  $-\underset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\underset{\text{R}'}{\underset{\text{R}}{\text{N}}}$  et de 1 à 4 atomes de carbone dans tous les autres cas, G étant éventuellement substitué par un groupement R, OR, COR ou COOR (où R est tel que défini précédemment),

- 15
- ◆ A représente un groupement  $-\underset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\underset{\text{R}'}{\underset{\text{R}}{\text{N}}}$ ,  $-\overset{\text{R}}{\text{N}}-\underset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{R}'$  ou  $-\overset{\text{R}}{\text{N}}-\underset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\underset{\text{R}''}{\underset{\text{R}'}{\text{N}}}$  (où R, R', R'' et Z sont tels que définis précédemment),

- ◆ R<sup>2</sup> représente un atome d'halogène ou un groupement R, OR, COR, COOR ou OCOR (où R est tel que défini précédemment),

- ◆ X représente un atome d'oxygène ou de soufre,

- 20
- ◆ la notation ---- signifie que la liaison est simple ou double, étant entendu que la valence des atomes est respectée,

étant entendu que :

- le terme « substitué » affecté aux expressions « alkyle », « alkényle », « alkynyle », « cycloalkyle » signifie que ces groupements peuvent être substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy, alkyle, polyhalogénoalkyle, amino ou atomes d'halogène,
- 5 – le terme « substitué » affecté à l'expression « cycloalkylalkyle » signifie que la partie cyclique du groupement est substituée par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy, alkyle, polyhalogénoalkyle, amino ou atomes d'halogène,
- par « arylyle » on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle, ces groupements étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy, alkyle, amino, alkylamino, 10 dialkylamino, nitro, cyano, polyhalogénoalkyle, formyle, carboxy, alkyloxy-carbonyle, amido, ou atomes d'halogène,
- par « hétéroarylyle » on entend tout groupement aromatique mono ou bi-cyclique, contenant un à trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, ces 15 groupements étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy, alkyle, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro, cyano, polyhalogénoalkyle, formyle, carboxy, alkyloxy-carbonyle, amido, ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une 20 base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthanesulfonique, camphorique, oxalique, etc...

25 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) pour lesquels X représente un atome d'oxygène.

Plus particulièrement, l'invention concerne les dérivés benzoxaziniques, et plus préférentiellement les composés dihydrobenzoxaziniques.

Les substituants R<sup>1</sup> préférés sont les groupements alkyle, alkoxy ou hydroxy.

Les substituants R<sup>2</sup> préférés sont l'atome d'hydrogène ou les groupements aryle, hétéroaryle, arylalkyle ou hétéroarylalkyle, et plus particulièrement le groupement phényle substitué ou non.

De façon avantageuse, l'invention concerne les dérivés de formule (I) pour lesquels G représente une chaîne (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> où n vaut 2 ou 3.

Les substituants A préférés sont les groupements NHCOR et CONHR.

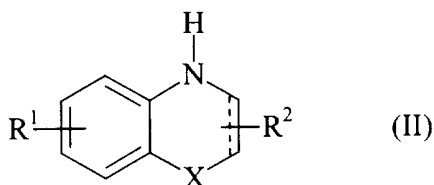
Encore plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) qui sont :

- \* le *N*-[2-(6-hydroxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]acétamide,
- \* le *N*-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]acétamide,
- \* le *N*-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]butanamide,
- \* le *N*-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-3-buténamide,
- 15 \* le *N*-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]cyclopropane-carboxamide,
- \* le *N*-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-2-furamide,
- \* le *N*-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]benzamide,
- \* le *N*-[2-(6-hydroxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-2-furamide,
- 20 \* le *N*-[2-(6-méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]acétamide,
- \* le *N*-[2-(6-méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]benzamide,
- \* le *N*-[2-(6-méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-2-furamide,
- \* le *N*-[2-(6-méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]butanamide,
- \* le *N*-[2-(6-méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]acétamide,
- 25 \* le *N*-[2-(6-méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-2-furamide,

- \* le *N*-[2-(6-méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]benzamide,
- \* le *N*-[2-(6-méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]butanamide,
- \* le *N*-[2-(6-méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]cyclopropane carboxamide.

5 Les énantiomères, diastérisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



10

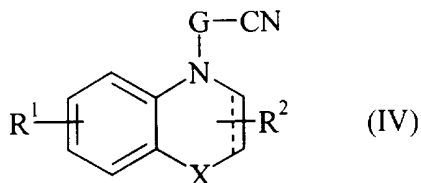
dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , X et la représentation  $\text{---}$  sont définis comme précédemment,

sur lequel on fait réagir, en milieu basique, le composé de formule (III) :



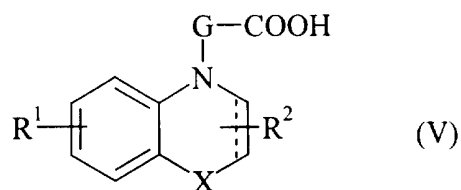
dans laquelle G est tel que défini précédemment,

15 pour conduire au composé de formule (IV) :



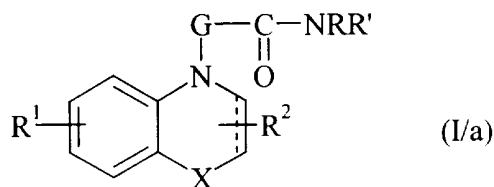
dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , X, G et la représentation  $\text{---}$  sont tels que définis précédemment,

que l'on soumet à une hydrolyse, dans des conditions acides ou basiques afin de conduire au composé de formule (V) :



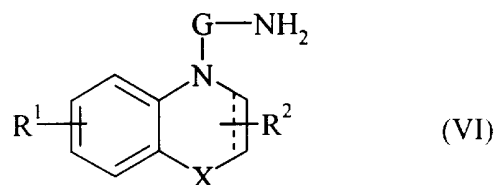
5 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , X, G et la représentation  $\text{---}$  ont la même définition que précédemment,

sur lequel on fait agir, en présence d'un agent de couplage ou après transformation en chlorure d'acide correspondant, une amine  $\text{HNRR}'$  où R et  $R'$  sont définis comme précédemment, pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



10 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , X, G, R,  $R'$  et la représentation  $\text{---}$  sont tels que définis précédemment,

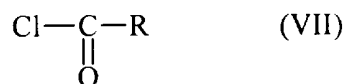
composé de formule (I/a) qui est soumis, dans le cas où R et  $R'$  représentent simultanément un atome d'hydrogène, à l'action de  $\text{NaOBr}$  afin de conduire, après hydrolyse, au composé de formule (VI) :



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , X, G et la représentation  $\text{---}$  sont définis comme précédemment,

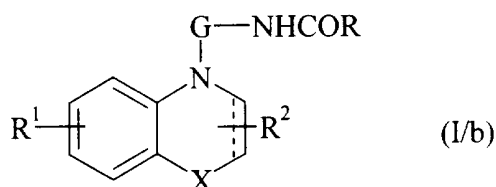
composés de formule (VI) (pouvant par ailleurs être obtenus par réduction du composé de formule (IV)) que l'on soumet à l'action :

- d'un chlorure d'acyle de formule (VII) :



- 5 où R est tel que défini précédemment, ou l'anhydride d'acide (mixte ou symétrique) correspondant,

pour obtenir le composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



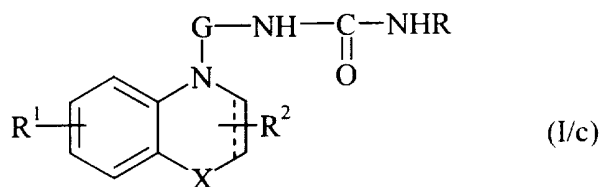
- 10 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , R, X, G et la représentation  $\text{---}$  ont la même définition que précédemment,

- ou d'un composé de formule (VIII) :



dans laquelle R est tel que défini précédemment,

15 pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



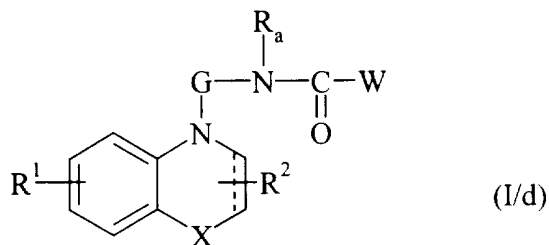
dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R$ ,  $X$ ,  $G$  et la représentation  $\text{---}$  sont définis comme précédemment,

les composés de formules (I/b) et (I/c) pouvant être soumis à l'action d'un composé de formule (IX) :



dans laquelle  $R_a$  peut prendre toutes les valeurs de  $R$  à l'exception de l'atome d'hydrogène et  $J$  représente un groupe partant comme un atome d'halogène ou un groupement tosylo.

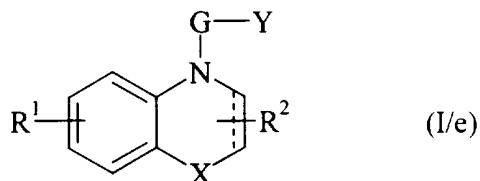
pour conduire au composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



10 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X$ ,  $G$ ,  $R_a$  et la représentation  $\text{---}$  ont la même définition que précédemment et  $W$  représente un groupement  $R$  ou  $-NRR'$  où  $R$  et  $R'$  sont tels que définis précédemment,

et/ou les composés de formules (I/a), (I/b), (I/c) et (I/d) peuvent être soumis à l'action d'un agent de thionation, comme le réactif de Lawesson pour conduire au composé de formule

15 (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , X, G et la représentation  $\text{---}$  sont définis comme précédemment

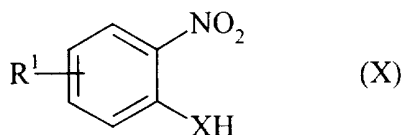
et Y représente un groupement  $\text{---}\overset{\text{R}}{\underset{\text{S}}{\text{C}}}\text{---NRR}'$  ou  $\text{---}\overset{\text{R}}{\text{N}}\text{---}\overset{\text{W}}{\underset{\text{S}}{\text{C}}}\text{---}$  dans lesquels R, R' et W sont

tels que définis précédemment,

les composés (I/a) à (I/e) formant l'ensemble des composés de formule (I) et pouvant être  
 5 purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite  
 en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on  
 sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

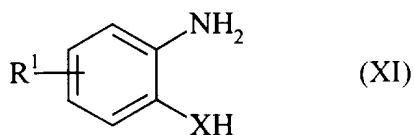
Les composés de formule (II) sont soit commerciaux, soit accessibles à l'homme du métier  
 par des réactions chimiques classiques.

10 En particulier, les composés de formule (II) peuvent être obtenus à partir des composés de  
 formule (X) :



dans laquelle  $R^1$  et X sont tels que définis précédemment,

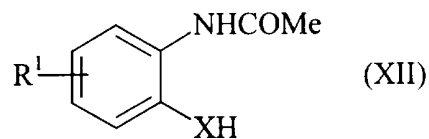
que l'on soumet à une hydrogénation catalytique pour obtenir le composé de formule (XI) :



15

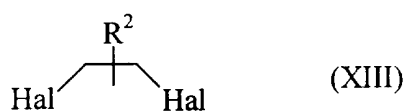
dans laquelle  $R^1$  et X sont définis comme précédemment,

qui est acétylé pour conduire au composé de formule (XII) :



dans laquelle R<sup>1</sup> et X sont tels que définis précédemment,

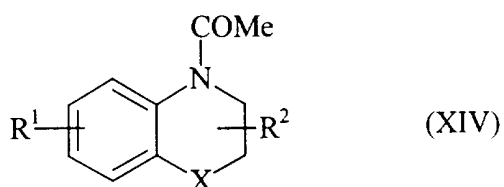
sur lequel on fait agir un composé de formule (XIII) :



5

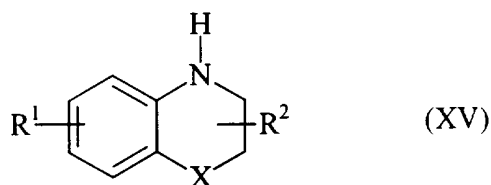
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R<sup>2</sup> est tel que défini précédemment,

pour conduire au composé de formule (XIV) :



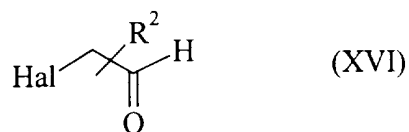
dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et X sont définis comme précédemment,

10 qui est hydrolysé en milieu basique afin d'obtenir le composé de formule (XV), cas particulier des composés de formule (II) :



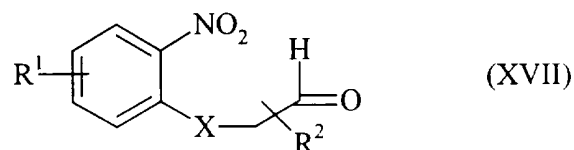
dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et X sont définis comme précédemment,

composé de formule (XV) pouvant également être obtenu à partir du composé de formule (X) que l'on soumet à l'action d'un dérivé de formule (XVI) :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R<sup>2</sup> est tel que défini précédemment,

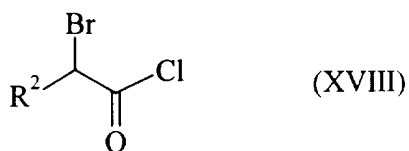
5 pour conduire au composé de formule (XVII) :



dans laquelle R<sup>1</sup>, X et R<sup>2</sup> sont tels que définis précédemment,

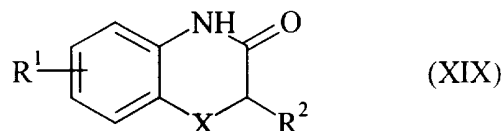
qui est soumis à une hydrogénation catalytique pour conduire au composé de formule (XV), cas particulier des composés de formule (II),

10 composé de formule (XV) pouvant être par ailleurs obtenu, lorsque le groupement R<sup>2</sup> est en ortho de X, à partir du composé de formule (XI) que l'on soumet à l'action d'un composé de formule (XVIII) en milieu basique :



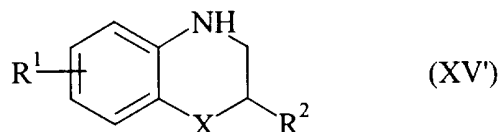
dans laquelle R<sup>2</sup> est tel que défini précédemment,

15 puis à l'action de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pour conduire au composé de formule (XIX) :



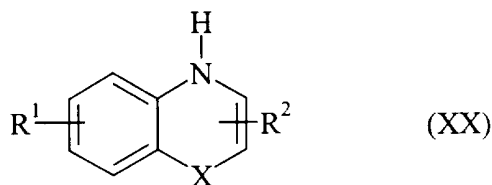
dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$  et X sont définis comme précédemment,

qui est soumis à un agent de réduction comme  $LiAlH_4$  par exemple, pour obtenir le composé de formule (XV'), cas particulier des composés de formule (XV) :



5 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$  et X sont tels que définis précédemment,

le composé de formule (XV) pouvant être soumis à des conditions d'oxydations pour conduire au composé de formule (XX), cas particulier des composés de formule (II) :



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$  et X sont tels que définis précédemment.

10 Les composés de l'invention et les compositions pharmaceutiques les contenant s'avèrent être utiles pour le traitement des troubles du système mélatoninergique.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils étaient atoxiques, doués d'une très haute affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine et possédaient d'importantes activités sur le système nerveux central et, en particulier, on a relevé des propriétés thérapeutiques sur les troubles du sommeil, des propriétés  
 15 anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation, qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux  
 20 décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie,

du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le traitement, les produits de l'invention peuvent être utilisés dans les dysfonctionnements sexuels, qu'ils possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement des cancers.

Les composés seront utilisés de préférence dans les traitements des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

Par exemple, les composés seront utilisés dans le traitement des dépressions saisonnières et des troubles du sommeil.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,01 mg et 1 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les préparations suivantes conduisent à des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation des composés de l'invention.

**EXEMPLE 1 : *N*-[2-(6-Méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]acétamide**

*Stade A : 1-Amino-4-méthoxyphénol*

Le 4-méthoxy-2-nitrophénol (5 g ; 29,56 mmol) est solubilisé dans le méthanol. Le palladium sur charbon (5 % en masse, 250 mg) est ensuite ajouté. Le mélange est laissé sous agitation, sous 40 psi d'hydrogène, dans l'appareil de Parr pendant 1 heure. La solution est ensuite filtrée sur célite, puis le solvant est éliminé sous pression réduite pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide noir à reflet métallique.

*Point de fusion : 138-140°C*

*Stade B : N-(2-Hydroxy-5-méthoxyphényl)acétamide*

Le composé obtenu au stade A (1g ; 7,19 mmol) est solubilisé dans 16 ml d'eau à l'aide d'acide chlorhydrique concentré (0,58 ml). L'anhydride acétique (1,2 éq ; 8,62 mmol ; 813 µl) est ajouté à la solution rouge précédemment obtenue. Le mélange est homogénéisé et versé dans 5 ml d'une solution d'acétate de sodium (1,7 éq ; 12,22 mmol ; 1,075 g). Après 15 minutes d'agitation, le précipité est filtré sur Büchner, puis rincé avec de l'eau. Le solide est ensuite dissous dans l'acétate d'éthyle, puis séché sur MgSO<sub>4</sub>. Après filtration, le solvant est éliminé sous pression réduite pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide rouge.

*Point de fusion : 156-157°C*

*Stade C : 1-(6-Méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)-1-éthanone*

En conditions anhydres, le composé obtenu au stade B (1 g ; 5,52 mmol) est solubilisé dans le mélange acétonitrile/dichlorométhane (4/6). L'hydroxyde de sodium (4 éq ; 22,1 mmol ;

883 mg) préalablement broyé, le dibromoéthane (4 éq ; 22,1 mmol ; 1,96 mmol), et l'aliquat 336 (quantité catalytique) sont ajoutés à la solution. On laisse sous agitation, sous argon, à 30°C pendant 24 heures, puis on ajoute 220 mg (1 éq) d'hydroxyde de sodium pour terminer la réaction. La solution est filtrée sur fritté, et le solide brun rincé avec de l'éther. Le filtrat rouge est récupéré, et les solvants éliminés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt (1/1)). Le produit du titre est obtenu sous forme d'un solide rouge.

Point de fusion : 76-77°C

Stade D : 6-Méthoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine

Le composé obtenu au stade C (1,5 g ; 7,26 mmol) est solubilisé dans 7 ml de méthanol, puis de l'eau (14 éq ; 101,6 mmol ; 1,9 ml) et de l'hydroxyde de potassium (6 éq ; 43,5 mmol ; 2,44 g) sont ensuite additionnés. La solution est laissée sous forte agitation, à 60°C pendant 2 heures. Après 3 extractions au dichlorométhane, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis éliminée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt (1/1)). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide rouge.

Point de fusion : 59-61°C

[ou Stade A' : 6-Méthoxy-2H-1,4-benzoxazine 3-one

Le dérivé obtenu au stade A (5,94 g ; 42,7 mmol) est solubilisé dans 60 ml de méthylisobutylcétone, puis une solution d'hydrogencarbonate de sodium (3 éq ; 128,1 mmol ; 10,76 g dissous dans 60 ml d'eau) est ensuite ajoutée. Le chlorure de chloroacétyle (1,1 éq ; 46,9 mmol ; 3,74 ml) est alors lentement additionné. Le mélange est maintenu à reflux pendant une heure, puis la méthylisobutylcétone est éliminée sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, et la phase organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis éliminée sous pression réduite pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide.

Stade D : 6-Méthoxy-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine

Sous atmosphère inerte, le composé obtenu au stade A' (2,1 g ; 11,7 mmol) est solubilisé dans 60 ml de tétrahydrofurane, puis l'hydrure mixte de lithium aluminium (5,5 éq ; 2,45 g ; 64,5 mmol) est additionné par portion. Le mélange est laissé sous agitation, à température ambiante, pendant 24 heures. La température de la solution est abaissée à 0°C, puis 2,45 ml d'eau, 2,45 ml d'hydroxyde de sodium à 15 % et 7,35 ml d'eau sont lentement additionnés. Le mélange est laissé 30 minutes sous agitation, puis filtré sur Büchner. Après élimination des solvants sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt (6/4)). Le produit du titre est obtenu sous forme d'un solide rouge.

Point de fusion : 59-61°C ]

Stade E : 2-(6-Méthoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)acétonitrile

Le composé obtenu au stade D (400 mg ; 2,42 mmol) est mis en suspension dans 10 ml d'eau. Le carbonate de potassium (10 éq ; 24,2 mmol ; 3,35 g), le bromure de tétrabutyle ammonium (0,05 éq ; 0,12 mmol ; 40 mg) et le bromoacétonitrile (8 éq ; 19,37 mmol ; 1,35 ml) sont ensuite additionnés. Le mélange est laissé sous forte agitation, à 70°C, pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, le produit formé est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt (1/1)). Le produit du titre est obtenu sous forme d'un solide.

Point de fusion : 73-74°C

Stade F : N-[2-(6-Méthoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]acétamide

Le composé obtenu au stade E (590 mg ; 2,88 mmol) est solubilisée dans le réacteur de Parr avec de l'anhydride acétique. Le nickel de Raney (10 % en masse, 60 mg) et l'acétate de sodium (1,5 éq ; 4,33 mmol ; 355 mg) sont ensuite ajoutés. Le mélange est laissé 12 heures, sous une pression d'hydrogène de 40 psi, à 50°C. Après retour à température ambiante, la solution est filtrée sur célite, et le filtrat évaporé. Le résidu obtenu est repris

par l'eau, puis on extrait 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt (4/6) puis AcOEt/MeOH (95/5)). Le produit du titre est obtenu sous forme de cristaux blancs après lavage à l'éther.

*Point de fusion* : 107-108°C

*Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %
<i>Calculé</i> :	62,38	7,25	11,19
<i>Trouvé</i> :	62,26	7,60	11,05

**EXEMPLE 2 : N-[2-(6-Méthoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]butanamide**

Sous atmosphère inerte, le composé obtenu au stade E de l'Exemple 1 est solubilisé dans l'éther anhydre (1 ml/0,1 mmol) puis l'hydrure double de lithium aluminium (1,5 éq) est additionné par portion. Le mélange est laissé sous agitation, à température ambiante, pendant 3 heures, puis la solution est hydrolysée par de l'eau et de l'hydroxyde de sodium à 15 %. La solution est laissée 30 minutes sous agitation, puis les sels formés sont filtrés sur Büchner. Les solvants sont éliminés sous pression réduite, et l'huile jaune obtenue est placée sous vide dynamique, sous P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pendant 2 heures. Sans plus de purification, l'amine obtenue est directement engagée dans la réaction d'acylation.

Sous atmosphère inerte, l'amine est solubilisée dans du dichlorométhane distillé, puis la solution est refroidie à 0°C. La triéthylamine (3 éq), puis le chlorure de butyryle (1,5 éq) sont lentement additionnés. Le mélange est laissé à température ambiante jusqu'à disparition de l'amine, puis la phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, et les solvants éliminés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt (2/8)) pour obtenir le produit du titre sous la forme d'un solide qui est recristallisé dans l'éther.

*Point de fusion* : 73-74°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé :	64,73	7,97	10,06
Trouvé :	64,57	8,02	10,10

5 **EXEMPLE 3 : *N*-[2-(6-Méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-3-buténamide**

Sous atmosphère inerte, le composé obtenu au stade E de l'Exemple 1 (294 mg ; 1,44 mmol) est solubilisé dans 14 ml d'éther anhydre, puis l'hydrure double de lithium aluminium (1,5 éq ; 2,16 mmol ; 82 mg) est additionné par portion. Le mélange est laissé  
10 sous agitation, à température ambiante, pendant 3 heures, puis la solution est hydrolysée par 82 µl d'eau, 82 µl d'une solution d'hydroxyde de sodium à 15 % et 246 µl d'eau. La solution est laissée 30 minutes sous agitation, puis les sels formés sont filtrés sur Büchner. Les solvants sont éliminés sous pression réduite, et l'huile jaune obtenue est directement engagée dans la réaction suivante.

15 Sous atmosphère inerte, à -10°C, l'acide vinylacétique (1,5 éq ; 2,16 mmol ; 190 µl) dilué dans 7 ml de dichlorométhane distillé est mis en présence d'EDCI (1,5 éq ; 2,16 mmol ; 422 mg) et d'HOBt (1,5 éq ; 2,16 mmol ; 292 mg). On laisse sous agitation, sous argon, à -10°C pendant 30 minutes. En parallèle, l'amine est dissoute dans 10 ml de dichlorométhane distillé et mise en présence de triéthylamine (1 éq ; 1,44 mmol ; 200 µl).  
20 L'acide vinylacétique activé est ensuite additionné à la solution d'amine libre. Le milieu réactionnel est laissé 1 heure à -10°C, puis 24 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite lavé avec une solution d'hydroxyde de sodium 1N, de l'eau, séché sur MgSO<sub>4</sub>, et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie « flash » (éluant : EP/AcOEt (3/7)). Le produit du titre est obtenu sous  
25 forme d'un solide qui est recristallisé dans le mélange Et<sub>2</sub>O/*i*-PrOH.

Point de fusion : 80-81°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé :	65,20	7,29	10,14
Trouvé :	64,55	7,35	9,93

30

**EXEMPLE 4 : *N*-[2-(6-Méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]  
cyclopropanecarboxamide**

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant le chlorure de butyryle par le chlorure de cyclopropanecarbonyle. Recristallisation dans Et<sub>2</sub>O/iPrOH (99/1).

5 *Point de fusion* : 121-122°C

*Microanalyse élémentaire* :

	<i>C</i> %	<i>H</i> %	<i>N</i> %
<i>Calculé</i> :	65,20	7,29	10,14
<i>Trouvé</i> :	65,04	7,36	9,88

10 **EXEMPLE 5 : *N*-[2-(6-Méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-2-  
furamide**

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant le chlorure de butyryle par le chlorure de 2-furoyle. Recristallisation dans Et<sub>2</sub>O.

*Point de fusion* : 95-96°C

15 *Microanalyse élémentaire* :

	<i>C</i> %	<i>H</i> %	<i>N</i> %
<i>Calculé</i> :	63,57	6,00	9,27
<i>Trouvé</i> :	63,47	6,05	9,11

20 **EXEMPLE 6 : *N*-[2-(6-Méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]  
benzamide**

On procède comme dans l'Exemple 2 en remplaçant le chlorure de butyryle par le chlorure de benzoyle. Recristallisation dans Et<sub>2</sub>O/iPrOH.

*Point de fusion* : 114-117°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé :	69,21	6,45	8,97
Trouvé :	68,78	6,60	8,86

5 **EXEMPLE 7 : N-[2-(6-Hydroxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]  
acétamide**

Sous argon, le composé obtenu dans l'Exemple 1 (342 mg ; 1,37 mmol) est solubilisé dans 8 ml de dichlorométhane distillé. La solution est refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$ , puis le tribromure de bore (4 éq ; 5,47 mmol ; 5,17  $\mu\text{l}$ ) dilué dans 5 ml de dichlorométhane est lentement additionné. Le mélange est laissé 1 heure à  $-78^{\circ}\text{C}$ , puis 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée jusqu'à pH = 7, puis la phase aqueuse est extraite 4 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, puis éliminées sous pression réduite. Le solide obtenu est solubilisé dans le minimum de dichlorométhane, précipité en présence de pentane, filtré puis lavé avec un mélange  $\text{Et}_2\text{O}$ /pentane.

Point de fusion : 179-181 $^{\circ}\text{C}$

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé :	61,00	6,83	11,86
Trouvé :	60,49	6,87	11,86

20 **EXEMPLE 8 : N-[2-(6-Hydroxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-2-  
furamide**

Sous argon, le composé obtenu dans l'Exemple 5 (245 mg ; 0,81 mmol) est solubilisé dans 8 ml de dichlorométhane distillé. La solution est refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$ , puis le tribromure de bore (4 éq ; 3,25 mmol ; 307  $\mu\text{l}$ ) dilué dans 5 ml de dichlorométhane est lentement additionné. Le mélange est laissé 1 heure à  $-78^{\circ}\text{C}$ , puis 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est hydrolysé par une solution de  $\text{NaHCO}_3$  saturée jusqu'à pH = 7, puis la phase aqueuse est extraite 4 fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques

sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt (1/1) puis (1/9)). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide après trituration au pentane.

5 Point de fusion : 59-62°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé :	62,49	5,59	9,72
Trouvé :	63,18	5,65	9,33

10 **EXEMPLE 9 : N-[2-(6-Ethyl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]acétamide**

On procède comme dans l'Exemple 1 à partir du 4-éthyl-2-nitrophénol.

**EXEMPLE 10 : N-[2-(6-Méthoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazin-4-yl)éthyl]acétamide**

On procède comme dans l'Exemple 1 à partir du 4-méthoxy-2-nitrobenzénethiol.

15 **EXEMPLE 11 : N-[2-(6-Méthoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazin-4-yl)éthyl]-2-phénylacétamide**

On procède comme dans l'Exemple 2 à partir du 4-méthoxy-2-nitrobenzénethiol et en remplaçant le chlorure de butyryle par le chlorure de 2-phénylacétyle.

20 **EXEMPLE 12 : 4-(6-Méthoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-N-méthylbutanamide**

Stade A : 3-(6-Méthoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)butanenitrile

On procède comme dans le stade E de l'Exemple 1 en remplaçant le bromoacétonitrile par le 4-bromobutanenitrile.

Stade B : Acide 4-(6-méthoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)butanoïque

Le composé obtenu au stade A est hydrolysé en présence de NaOH.

Stade C : 4-(6-Méthoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-N-méthylbutanamide

L'acide obtenu au stade B est soumis à l'action de SOCl<sub>2</sub> pour conduire au chlorure  
5 d'acide intermédiaire sur lequel on condense la N-méthylamine afin d'obtenir le produit du  
titre.

**EXEMPLE 13 : N-Cyclobutyl-4-(6-méthoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)  
butanamide**

On procède comme dans l'Exemple 12 en remplaçant la N-méthylamine par la N-  
10 cyclobutylamine.

**EXEMPLE 14 : N-[2-(6-Méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)  
éthyl]acétamide**

Stade A : 2-(4-Méthoxy-2-nitrophénoxy)-1-phényl-1-éthanone

Sous atmosphère inerte, le 4-méthoxy-2-nitrophénol (1,5 g ; 8,86 mmol) est solubilisé dans  
15 30 ml d'acétone, puis la 2-bromoacétophénone (1,5 éq ; 13,29 mmol ; 2,79 g) ainsi que le  
carbonate de potassium (1,2 éq ; 10,64 mmol ; 1,47 g) sont additionnés. Le mélange est  
laissé sous forte agitation, à reflux, pendant 3 heures. Après retour à température ambiante,  
le carbonate de potassium est filtré, le filtrat est évaporé et le résidu repris dans un mélange  
eau/acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis concentrée sous  
20 pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie « flash » sur gel de  
silice (éluant : EP/AcOEt (8/2)). Le produit du titre est obtenu sous forme d'un solide  
jaune.

Point de fusion : 88-90°C

Stade B : 6-Méthoxy-3-phényl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine

Le composé obtenu au stade A (3 g ; 10,44 mmol) est solubilisé dans le réacteur de Parr avec un mélange éthanol/tétrahydrofurane (1/1). Le nickel de Raney (30 % en masse, 900 mg) est ensuite additionné. Le mélange est laissé 48 heures, sous une pression d'hydrogène de 50 psi, à 50°C. Après retour à température ambiante, la solution est filtrée sur célite, et le filtrat évaporé. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt (85/15)). Le produit du titre est obtenu sous forme d'un solide jaune.

Point de fusion : 79-81°C

10 Stade C : 2-(6-Méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)acétonitrile

Le composé obtenu au stade B (480 mg ; 1,99 mmol) est mis en suspension dans 8 ml d'eau (4 ml/1 mmol). L'hydrogénocarbonate de potassium (10 éq ; 19,89 mmol ; 1,67 g), le bromure de tétrabutylammonium (1 éq ; 1,99 mmol ; 641 mg) et le bromoacétonitrile (8 éq ; 15,91 mmol ; 1,11 ml) sont ensuite additionnés. Le mélange est laissé sous forte agitation, à 90°C, pendant 8 heures. Après retour à température ambiante, le produit formé est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt (8/2)). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

20 Stade D : N-[2-(6-Méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]acétamide

Le composé obtenu au stade C (200 mg ; 0,71 mmol) est solubilisé dans le réacteur de Parr avec de l'anhydride acétique. Le nickel de Raney (30 % en masse, 60 mg) et l'acétate de sodium (1.5 éq ; 1,07 mmol ; 88 mg) sont ensuite ajoutés. Le mélange est laissé 36 heures, sous une pression d'hydrogène de 40 psi, à 50°C. Après retour à température ambiante, la solution est filtrée sur célite, et le filtrat évaporé. Le brut réactionnel est purifié par

chromatographie « flash » sur gel de silice (éluant : AcOEt). Le produit du titre est obtenu sous forme de cristaux blancs qui sont recristallisés dans le mélange Et<sub>2</sub>O/*i*-PrOH.

Point de fusion : 125-126°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
5			
	<i>Calculé</i> :	69,92	6,79
	<i>Trouvé</i> :	70,00	6,95
			8,58
			8,50

**EXEMPLE 15 : N-[2-(6-Méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]benzamide**

10 Sous atmosphère inerte, le composé obtenu au stade C de l'Exemple 14 est solubilisé dans l'éther anhydre (1 ml/0,1 mmol), puis l'hydrure mixte de lithium aluminium (1,5 équ) est additionné par portion. Le mélange est laissé sous agitation, à température ambiante, pendant 3 heures, puis la solution est hydrolysée, à 0°C, par de l'eau et une

15 agitation, puis les sels formés sont filtrés sur Büchner. Les solvants sont éliminés sous pression réduite, et l'huile jaune obtenue est placée sous vide dynamique, sous P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pendant 2 heures. Sans plus de purification, l'amine obtenue est directement engagée dans la réaction d'acylation.

20 Sous atmosphère inerte, l'amine est solubilisée dans du dichlorométhane distillé, puis la solution est refroidie à 0°C. La triéthylamine (3 équ), puis le chlorure de benzoyle (1,5 équ) sont lentement additionnés. Le mélange est laissé à température ambiante jusqu'à disparition de l'amine, puis la phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, et les solvants éliminés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice (éluant EP/AcOEt (7,3) puis (6/4)) pour obtenir

25 une huile donnant un solide après cristallisation dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Point de fusion : 61-62°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
30			
	<i>Calculé</i> :	74,21	6,23
	<i>Trouvé</i> :	73,86	6,25
			7,21
			7,11

**EXEMPLE 16 : *N*-[2-(6-Méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-2-furamide**

On procède comme dans l'Exemple 15 en remplaçant le chlorure de benzoyle par le chlorure de 2-furoyle.

5 *Point de fusion* : 52-54°C

*Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %
Calculé :	69,83	5,86	7,40
Trouvé :	69,62	5,90	7,14

10 **EXEMPLE 17 : *N*-[2-(6-Méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]butanamide**

On procède comme dans l'Exemple 15 en remplaçant le chlorure de benzoyle par le chlorure de butyryle.

*Point de fusion* : 60-62°C

15 *Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %
Calculé :	71,16	7,39	7,90
Trouvé :	70,68	7,33	7,77

20 **EXEMPLE 18 : *N*-(2-{6-Méthoxy-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl}éthyl)cyclopropanecarboxamide**

*Stade A* : 2-{6-Méthoxy-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl}acétonitrile

On procède comme dans les stades A, B et C de l'Exemple 14 en remplaçant au stade A la 2-bromoacétophénone par la 2-bromo-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-éthanone.

*Stade B* : N-(2-{6-Méthoxy-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl}éthyl)cyclopropanecarboxamide

On procède comme dans l'Exemple 15 à partir du composé obtenu au stade A et en remplaçant le chlorure de benzoyle par le chlorure de cyclopropylcarbonyle.

5 **EXEMPLE 19** : N-[2-(3-Benzyl-6-méthoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]acétamide

On procède comme dans l'Exemple 14 en remplaçant au stade A la 2-bromoacétophénone par la 1-bromo-3-phénylacétone.

10 **EXEMPLE 20** : 2-Méthyl-N-[2-(3-phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazin-4-yl)éthyl]propanamide

*Stade A* : 2-(3-Phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazin-4-yl)acétonitrile

On procède comme dans les stades A, B et C de l'Exemple 14 à partir du 4-méthoxy-2-nitrobenzène-thiol.

15 *Stade B* : 2-Méthyl-N-[2-(3-phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazin-4-yl)éthyl]propanamide

On procède comme dans l'Exemple 15 à partir du composé obtenu au stade A et en remplaçant le chlorure de benzoyle par le chlorure d'isobutyryle.

**EXEMPLE 21** : 4-(6-Méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-N-méthylbutanamide

Stade A : 4-(6-Méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)butanenitrile

On procède comme dans les stades A, B et C de l'Exemple 14 en remplaçant au stade C le bromoacétonitrile par le 4-bromobutanenitrile.

Stade B : 4-(6-Méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)-N-méthyl  
butanamide

On procède comme dans les stades B et C de l'Exemple 12.

**EXEMPLE 22 : N-Hexyl-4-(6-méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzothiazin-4-yl)butanamide**

On procède comme dans l'Exemple 21 en remplaçant la N-méthylamine par la N-hexylamine.

**EXEMPLE 23 : N-[2-(6-Méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]acétamide**

Stade A : 2-Bromo-N-(2-hydroxy-5-méthoxyphényl)-2-phénylacétamide

A une solution du composé obtenu au stade A de l'Exemple 1 (3.77 g ; 27.13 mmol), solubilisée dans 33 ml d'acétate d'éthyle (1,2 ml/1 mmol), en présence de 33 ml d'eau (1,2 ml/1 mmol) et d'hydrogénocarbonate de sodium (1,5 éq ; 40,7 mmol ; 3,42 g), est additionné lentement le chlorure de 2-bromophénylacétyle (1,2 éq ; 32,55 mmol ; 7,60 g), à 0°C. Le mélange est laissé 2 heures sous agitation. Après ajout d'acétate d'éthyle au milieu réactionnel, la phase organique est lavée une fois avec de l'eau, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, et concentrée sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice après dépôt solide (éluant : EP/AcOEt (7/3) puis (6/4)). Le produit du titre est obtenu sous forme d'un solide marron qui est recristallisé dans le mélange Et<sub>2</sub>O/*i*-PrOH.

Point de fusion : 145-147°C

Stade B : 6-Méthoxy-2-phényl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one

Le composé obtenu au stade A (5 g ; 14,87 mmol) est solubilisé dans 15 ml de diméthylformamide (1 ml/1 mmol), puis du carbonate de potassium (1,5 éq ; 22,31 mmol ; 3,08 g) est additionné. La solution est laissée sous agitation, à température ambiante, pendant 2,5 heures, puis 60 ml d'eau sont ajoutés et un précipité est formé. Après une nuit au réfrigérateur, le solide est filtré sur fritté, rincé à l'eau, séché sous vide dynamique, sous P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pour conduire au produit du titre qui est engagé dans la réaction suivante sans plus de purification.

Stade C : 6-Méthoxy-2-phényl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine

Sous atmosphère inerte, le composé obtenu au stade C (3,26 g ; 12,77 mmol) est solubilisé dans 70 ml de tétrahydrofurane anhydre (6 ml/1 mmol), puis l'hydrure mixte de lithium aluminium (5 éq ; 63,85 mmol ; 2,42 g) est additionné par portion, à 0°C. Le mélange est laissé sous agitation, à température ambiante, pendant 16 heures, puis la solution est hydrolysée à 0°C par 2,4 ml d'eau, 2,4 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 15 %, et 7,2 ml d'eau. La solution est laissée 30 minutes sous agitation, puis les sels formés sont filtrés sur Büchner, et le solvant éliminé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt (8/2)). Le produit du titre est obtenu sous forme d'un solide.

Point de fusion : 95-100°C

Stade D : 2-(6-Méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)acétonitrile

Le composé obtenu au stade C (1,5 g ; 6,22 mmol) est mis en suspension dans 25 ml d'eau (4 ml/1 mmol). L'hydrogénocarbonate de potassium (10 éq ; 62,2 mmol ; 5,22 g), le bromure de tétrabutylammonium (0,05 éq ; 0,31 mmol ; 100 mg) et le bromoacétonitrile (8 éq ; 49,7 mmol ; 3,46 ml) sont ensuite additionnés. Le mélange est laissé sous forte agitation, à 70°C, pendant 16 heures. Après retour à température ambiante, le produit formé est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée,



plus de purification, l'amine obtenue est directement engagée dans la réaction d'acylation.

Sous atmosphère inerte, l'amine est solubilisée dans du dichlorométhane distillé, puis la solution est refroidie à 0°C. La triéthylamine (3 éq), puis le chlorure de benzoyle (1.5 éq) sont lentement additionnés. Le mélange est laissé à température ambiante jusqu'à disparition de l'amine, puis la phase organique est lavée avec de l'eau, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, et les solvants éliminés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie « flash » sur gel de silice pour obtenir un solide qui est recristallisé dans Et<sub>2</sub>O/AcOEt (99/1).

*Point de fusion* : 174-175°C

*Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %
<i>Calculé</i> :	74,21	6,23	7,21
<i>Trouvé</i> :	73,56	6,26	7,01

**EXEMPLE 25** : *N*-[2-(6-Méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]butanamide

On procède comme dans l'Exemple 24 en remplaçant le chlorure de benzoyle par le chlorure de butyryle. Recristallisation dans Et<sub>2</sub>O/*i*PrOH.

*Point de fusion* : 124-125°C

*Microanalyse élémentaire* :

	C %	H %	N %
<i>Calculé</i> :	71,16	7,39	7,90
<i>Trouvé</i> :	70,59	7,39	7,70

**EXEMPLE 26** : *N*-[2-(6-Méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-2-furamide

On procède comme dans l'Exemple 24 en remplaçant le chlorure de benzoyle par le chlorure de 2-furoyle. Recristallisation dans Et<sub>2</sub>O/AcOEt (99/1).

*Point de fusion* : 129-130°C

Microanalyse élémentaire :

	C %	H %	N %
Calculé :	69,83	5,86	7,40
Trouvé :	69,22	5,99	7,12

5 **EXEMPLE 27 : *N*-[2-(6-Méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]cyclopropanecarboxamide**

On procède comme dans l'Exemple 24 en remplaçant le chlorure de benzoyle par le chlorure de cyclopropanecarbonyle.

10 **EXEMPLE 28 : *N*-[2-(6-Méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-*N'*-phénylurée**

15 A une suspension de 0,01 mole du chlorhydrate de l'amine obtenue dans l'Exemple 24 (avant acylation) dans 5 cm<sup>3</sup> de pyridine sont ajoutées 0,011 moles d'isocyanate de phényle. Après 1 heure d'agitation à 80°C, le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée, puis acidifié par HCl 1N. Le précipité formé est essoré, lavé, séché puis recristallisé pour conduire au produit du ditre.

**EXEMPLE 29 : *N*-[2-(2-Acétyl-6-méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]pentanamide**

*Stade A* : 2-(2-Acétyl-6-méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)  
acétonitrile

20 On procède comme dans l'Exemple 23 en remplaçant au stade A le chlorure de 2-bromophénylacétyle par le chlorure de 2-bromo-3-oxobutanoyle.

*Stade B* : N-[2-(2-Acétyl-6-méthoxy-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]  
pentanamide

On procède comme dans l'Exemple 24 en remplaçant le chlorure de benzoyle par le chlorure de pentanoyle.

5 **EXEMPLE 30** : N-(2-Furylméthyl)-4-(6-méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)butanamide

*Stade A* : 2-(6-Méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)  
butanenitrile

10 On procède comme dans les stades A, B, C et D de l'Exemple 23 en remplaçant, au stade D le bromoacétonitrile par le 4-bromobutanenitrile.

*Stade B* : N-(2-Furylméthyl)-4-(6-méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)butanamide

On procède comme dans les stades B et C de l'Exemple 12 en remplaçant au stade C la N-méthylamine par la N-(2-furylméthyl)amine.

15 **EXEMPLE 31** : N-[2-(6-Cyclopropyl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]cyclohexanecarboxamide

*Stade A* : 2-(6-Cyclopropyl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)acétonitrile

On procède comme dans l'Exemple 1 (stades A-E) en partant du 4-cyclopropyl-2-nitrophénol.

Stade B : N-[2-(6-Cyclopropyl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]  
cyclohexanecarboxamide

On procède comme dans l'Exemple 2 à partir du composé obtenu au stade A, et en remplaçant le chlorure de butyryle par le chlorure de cyclohexylcarbonyle.

## ETUDE PHARMACOLOGIQUE

### **EXEMPLE A : Etude de la toxicité aiguë**

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La DL 50, entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée et a montré la faible toxicité des composés de l'invention.

### **EXEMPLE B : Etude de liaison aux récepteurs de la mélatonine sur des cellules de la *pars tuberalis* de mouton**

Les études de liaison aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention ont été réalisées selon les techniques classiques sur les cellules de la *pars tuberalis* de mouton. La *pars tuberalis* de l'adénohypophyse est en effet caractérisée, chez les mammifères, par une haute densité en récepteurs de la mélatonine (Journal of Neuroendocrinology, 1, pp. 1-4, 1989).

#### 15 Protocole

- 1) Les membranes de *pars tuberalis* de mouton sont préparées et utilisées comme tissu cible dans des expériences de saturation pour déterminer les capacités et affinités de liaison pour la 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine.
- 2) Les membranes de *pars tuberalis* de mouton sont utilisées comme tissu cible, avec les différents composés à tester, dans des expériences de liaison compétitive par rapport à la mélatonine.

Chaque expérience est réalisée en triple et une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé. Les résultats permettent de déterminer, après traitement

statistique, les affinités de liaison du composé testé.

### Résultats

Il apparaît que les composés de l'invention possèdent une puissante affinité pour les récepteurs de la mélatonine.

#### 5 **EXEMPLE C : 1. Etude de liaison aux récepteurs $mt_1$ et $MT_2$ de la mélatonine**

Les expériences de liaison aux récepteurs  $mt_1$  ou  $MT_2$  sont réalisées en utilisant la 2-[ $^{125}$ I]-iodomélatonine comme radioligand de référence. La radioactivité retenue est déterminée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide.

10 Des expériences de liaison compétitive sont ensuite réalisées en triple, avec les différents composés à tester. Une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé. Les résultats permettent de déterminer les affinités de liaison des composés testés ( $IC_{50}$ ).

#### **2. Etude de liaison aux sites de liaisons $MT_3$ de la melatonine**

15 Les expériences de liaison sur les sites  $MT_3$  sont réalisées sur membranes de cerveau de hamster en utilisant la 2-[ $^{125}$ I] iodomélatonine comme radioligand. Les membranes sont incubées pendant 30 minutes avec la 2-[ $^{125}$ I] iodomélatonine à la température de 4°C et différentes concentrations des composés à tester. Après l'incubation, les membranes sont rapidement filtrées puis lavées par du tampon froid à l'aide d'un système de filtration. La radioactivité fixée est mesurée par un compteur à scintillation. Les valeurs d' $IC_{50}$   
20 (concentration inhibant de 50 % la liaison spécifique) sont calculées à partir des courbes de compétition selon un modèle de régression non linéaire.

Ainsi, les valeurs d' $IC_{50}$  trouvées pour les composés de l'invention attestent d'une liaison pour l'un ou l'autre des sites de liaisons mélatoninergiques, ces valeurs étant  $\leq 10 \mu M$ .

**EXEMPLE D: Action des composés de l'invention sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice du rat**

L'implication de la mélatonine dans l'entraînement, par l'alternance jour/nuit, de la plupart des rythmes circadiens physiologiques, biochimiques et comportementaux a permis  
5 d'établir un modèle pharmacologique pour la recherche de ligands mélatoninergiques.

Les effets des molécules sont testés sur de nombreux paramètres et, en particulier, sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice qui représentent un marqueur fiable de l'activité de l'horloge circadienne endogène.

Dans cette étude, on évalue les effets de telles molécules sur un modèle expérimental  
10 particulier, à savoir le rat placé en isolement temporel (obscurité permanente).

Protocole expérimental

Des rats mâles âgés de un mois sont soumis dès leur arrivée au laboratoire à un cycle lumineux de 12h de lumière par 24h (LD 12 : 12).

Après 2 à 3 semaines d'adaptation, ils sont placés dans des cages équipées d'une roue  
15 reliée à un système d'enregistrement afin de détecter les phases d'activité locomotrice et de suivre ainsi les rythmes nycthéméraux (LD) ou circadiens (DD).

Dès que les rythmes enregistrés témoignent d'un entraînement stable par le cycle lumineux LD 12 : 12, les rats sont mis en obscurité permanente (DD).

Deux à trois semaines plus tard, lorsque le libre-cours (rythme reflétant celui de l'horloge  
20 endogène) est clairement établi, les rats reçoivent une administration quotidienne de la molécule à tester.

Les observations sont réalisées grâce à la visualisation des rythmes d'activité :

- entraînement des rythmes d'activité par le rythme lumineux,

- disparition de l'entraînement des rythmes en obscurité permanente.
- entraînement par l'administration quotidienne de la molécule ; effet transitoire ou durable.

Un logiciel permet :

- 5 - de mesurer la durée et l'intensité de l'activité, la période du rythme chez les animaux en libre cours et pendant le traitement,
- de mettre éventuellement en évidence par analyse spectrale l'existence de composants circadiens et non circadiens (ultradiens par exemple).

### Résultats

- 10 Il apparaît clairement que les composés de l'invention permettent d'agir de façon puissante sur le rythme circadien *via* le système mélatoninergique.

### **EXEMPLE E : Test des cages claires/obscur**

Les composés de l'invention sont testés dans un modèle comportemental, le test des cages claires/obscur, qui permet de révéler l'activité anxiolytique des molécules.

- 15 L'appareil est composé de deux boîtes en polyvinyle couvertes de Plexiglas. L'une de ces boîtes est obscure. Une lampe est placée au-dessus de l'autre boîte donnant une intensité lumineuse au centre de celle-ci d'approximativement 4000 lux. Un tunnel opaque en plastique sépare la boîte claire de la boîte sombre. Les animaux sont testés individuellement pendant une session de 5 min. Le plancher de chaque boîte est nettoyé
- 20 entre chaque session. Au début de chaque test, la souris est placée dans le tunnel, face à la boîte sombre. Le temps passé par la souris dans la boîte éclairée et le nombre de transitions à travers le tunnel sont enregistrés après la première entrée dans la boîte sombre.

Après administration des composés 30 min avant le début du test, les composés de l'invention augmentent de façon significative le temps passé dans la cage éclairée ainsi que le nombre des transitions, ce qui montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

#### **EXEMPLE F : Activité des composés de l'invention sur l'artère caudale de rat**

5 Les composés de l'invention ont été testés *in vitro* sur l'artère caudale de rat. Les récepteurs mélatoninergiques sont présents sur ces vaisseaux ce qui en fait un modèle pharmacologique relevant pour étudier l'activité de ligands mélatoninergiques. La stimulation des récepteurs peut induire soit une vasoconstriction soit une dilatation en fonction du segment artériel étudié.

#### 10 Protocole

Des rats âgés de 1 mois sont habitués pendant 2 à 3 semaines à un cycle lumière/obscurité 12h/12h.

Après sacrifice, l'artère caudale est isolée et maintenue dans un milieu richement oxygéné. Les artères sont ensuite cannulées aux deux extrémités, suspendues verticalement dans une  
15 chambre d'organe dans un milieu approprié et perfusées via leur extrémité proximale. Les changements de pression dans le débit de la perfusion permettent d'évaluer l'effet vasoconstricteur ou vasodilatateur des composés.

L'activité des composés est évaluée sur des segments pré-contractés par la phényléphrine (1  $\mu$ M). Une courbe concentration-réponse est déterminée de façon non-cumulative par  
20 addition d'une concentration du composé étudié sur le segment pré-contracté. Lorsque l'effet observé a atteint l'équilibre, le milieu est changé et la préparation laissée 20 minutes avant l'addition d'une même concentration de phényléphrine et d'une nouvelle concentration du composé étudié.

#### Résultats

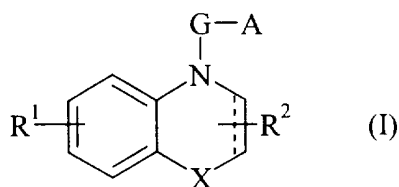
25 Les composés de l'invention modifient de façon significative le diamètre des artères caudales préconstrictées par la phényléphrine.

**EXEMPLE G : Composition pharmaceutique : Comprimés**

1000 comprimés dosés à 5 mg de <i>N</i> -[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-4 <i>H</i> -1,4-benzoxazin	
-4-yl)éthyl]benzamide (Exemple 6) .....	5 g
Amidon de blé .....	20 g
5 Amidon de maïs.....	20 g
Lactose.....	30 g
Stéarate de magnésium .....	2 g
Silice .....	1 g
Hydroxypropylcellulose .....	2 g

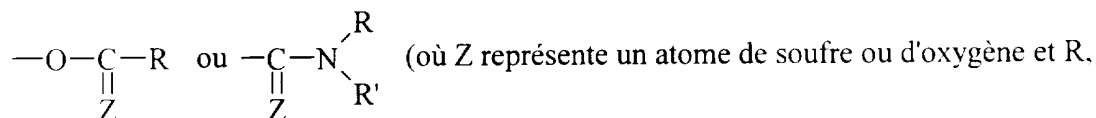
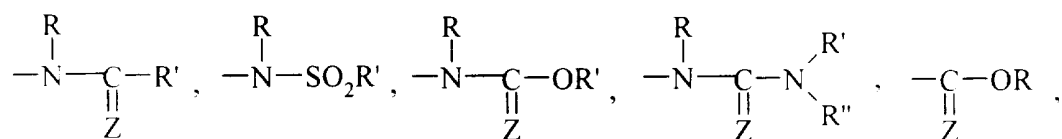
## REVENDEICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

5 ♦ R<sup>1</sup> représente un atome d'halogène ou un groupement R, OR, SR, SO<sub>2</sub>NRR', -NRR',



10 R', R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié substitué ou non substitué, alkényle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié substitué ou non substitué, alkynyle (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié substitué ou non substitué, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) substitué ou non substitué, cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié substitué ou non substitué, aryle, arylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié.

15 (R et R') ou (R' et R'') pouvant former ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement morpholinyle, piperidinyle, piperazinyle ou pirrolidinyle).

♦ G représente une chaîne alkylène comportant de 2 à 4 atomes de carbones lorsque A

représente un groupement  $-\text{C}-\text{N} \begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R}' \end{array}$  et de 1 à 4 atomes de carbone dans tous les autres

cas. G étant éventuellement substitué par un groupement R, OR, COR ou COOR (où R est tel que défini précédemment),

- ◆ A représente un groupement  $\begin{array}{c} \text{R} \\ \diagup \\ \text{---C---N} \\ \parallel \quad \diagdown \\ \text{Z} \quad \text{R}' \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{---N---C---R}' \\ \parallel \\ \text{Z} \end{array}$  ou  $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{---N---C---N} \\ \parallel \quad \diagdown \\ \text{Z} \quad \text{R}'' \end{array}$  (où R, R', R'' et Z sont tels que définis précédemment),

- 5 ◆ R<sup>2</sup> représente un atome d'halogène ou un groupement R, OR, COR, COOR ou OCOR (où R est tel que défini précédemment),

- ◆ X représente un atome d'oxygène ou de soufre,

- ◆ la notation  $\text{---}$  signifie que la liaison est simple ou double, étant entendu que la valence des atomes est respectée,

10 étant entendu que :

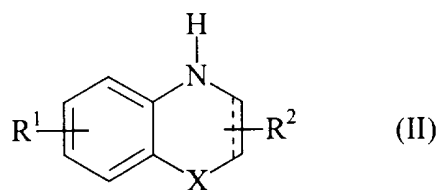
- le terme « substitué » affecté aux expressions « alkyle », « alkényle », « alkynyle », « cycloalkyle » signifie que ces groupements peuvent être substitués par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy, alkyle, polyhalogénoalkyle, amino ou atomes d'halogène,
- 15 – le terme « substitué » affecté à l'expression « cycloalkylalkyle » signifie que la partie cyclique du groupement est substituée par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy, alkyle, polyhalogénoalkyle, amino ou atomes d'halogène,
- par « aryle » on entend un groupement phényle, naphthyle ou biphényle, ces groupements étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy, alkyle, amino, alkylamino,
- 20 dialkylamino, nitro, cyano, polyhalogénoalkyle, formyle, carboxy, alkyloxycarbonyle, amido, ou atomes d'halogène,
- par « hétéroaryle » on entend tout groupement aromatique mono ou bi-cyclique, contenant un à trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, ces

groupements étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy, alkyle, amino, alkylamino, dialkylamino, nitro, cyano, polyhalogénoalkyle, formyle, carboxy, alkyloxy-carbonyle, amido, ou atomes d'halogène,

- 5 leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels X représente un atome d'oxygène, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont des dérivés de (dihydro)benzoxazines, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R^1$  représente un groupement OR, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels  
15 d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R^2$  représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels  $R^2$  représente un  
20 groupement phényle substitué ou non, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels G représente un groupement  $(CH_2)_n$  où n vaut 2 ou 3, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels A représente un groupement NHCOR, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
9. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels A représente un groupement CONHR, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
10. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont le *N*-[2-(6-hydroxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]acétamide, le *N*-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]acétamide, le *N*-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]butanamide, le *N*-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-3-buténamide, le *N*-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]cyclopropanecarboxamide, le *N*-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-2-furamide, le *N*-[2-(6-méthoxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]benzamide, le *N*-[2-(6-hydroxy-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-2-furamide, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
11. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont le *N*-[2-(6-méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]acétamide, le *N*-[2-(6-méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]benzamide, le *N*-[2-(6-méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-2-furamide, le *N*-[2-(6-méthoxy-3-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]butanamide, le *N*-[2-(6-méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]acétamide, le *N*-[2-(6-méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]-2-furamide, le *N*-[2-(6-méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]benzamide, le *N*-[2-(6-méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]butanamide, le *N*-[2-(6-méthoxy-2-phényl-2,3-dihydro-4*H*-1,4-benzoxazin-4-yl)éthyl]cyclopropanecarboxamide, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

12. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



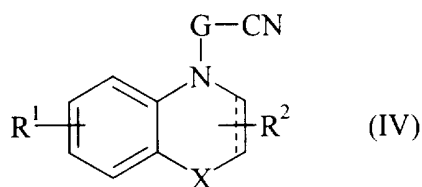
5 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , X et la représentation  $\text{---}$  sont définis comme précédemment.

sur lequel on fait réagir, en milieu basique, le composé de formule (III) :



dans laquelle G est tel que défini précédemment,

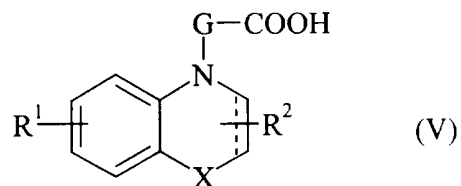
pour conduire au composé de formule (IV) :



10

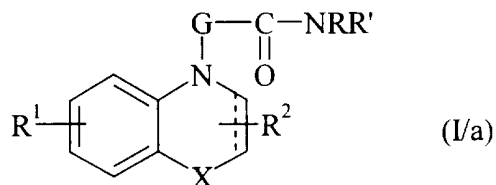
dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , X, G et la représentation  $\text{---}$  sont tels que définis précédemment.

que l'on soumet à une hydrolyse, dans des conditions acides ou basiques afin de conduire au composé de formule (V) :



15 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , X, G et la représentation  $\text{---}$  ont la même définition que précédemment.

sur lequel on fait agir, en présence d'un agent de couplage ou après transformation en chlorure d'acide correspondant, une amine HNRR' où R et R' sont définis comme précédemment, pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

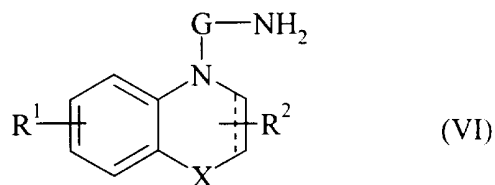


5

dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, G, R, R' et la représentation ---- sont tels que définis précédemment.

composé de formule (I/a) qui est soumis, dans le cas où R et R' représentent simultanément un atome d'hydrogène, à l'action de NaOBr afin de conduire, après hydrolyse, au composé de formule (VI) :

10

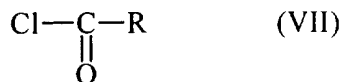


dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, G et la représentation ---- sont définis comme précédemment,

composés de formule (VI) (pouvant par ailleurs être obtenus par réduction du composé de formule (IV)) que l'on soumet à l'action :

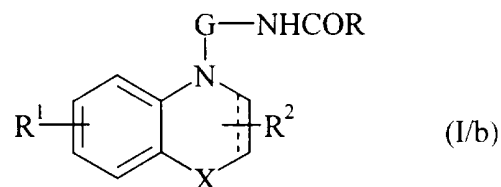
15

– d'un chlorure d'acyle de formule (VII) :



où R est tel que défini précédemment, ou l'anhydride d'acide (mixte ou symétrique) correspondant.

pour obtenir le composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



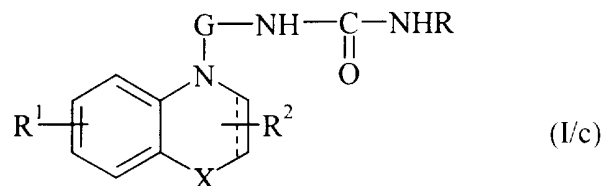
dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , R, X, G et la représentation  $\text{---}$  ont la même définition que précédemment,

5    — ou d'un composé de formule (VIII) :



dans laquelle R est tel que défini précédemment,

pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



10

dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , R, X, G et la représentation  $\text{---}$  sont définis comme précédemment,

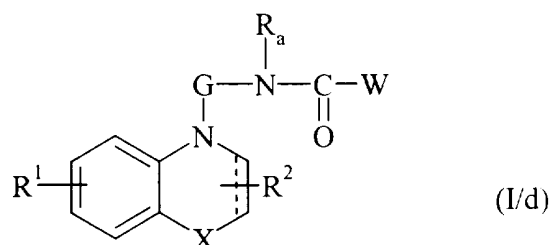
les composés de formules (I/b) et (I/c) pouvant être soumis à l'action d'un composé de formule (IX) :

15



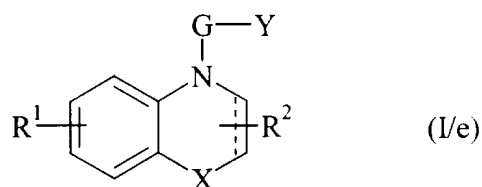
dans laquelle  $R_a$  peut prendre toutes les valeurs de R à l'exception de l'atome d'hydrogène et J représente un groupe partant comme un atome d'halogène ou un groupement tosylo,

pour conduire au composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , X, G,  $R_a$  et la représentation  $\text{---}$  ont la même définition que précédemment et W représente un groupement R ou  $\text{---NRR}'$  où R et  $R'$  sont tels que définis précédemment.

- 5 et/ou les composés de formules (I/a), (I/b), (I/c) et (I/d) peuvent être soumis à l'action d'un agent de thionation, comme le réactif de Lawesson pour conduire au composé de formule (I/e). cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ , X, G et la représentation  $\text{---}$  sont définis comme précédemment

et Y représente un groupement  $\text{---C(=S)---NRR}'$  ou  $\text{---N(R)---C(=S)---W}$  dans lesquels R,  $R'$  et W sont

- 10 tels que définis précédemment,

les composés (I/a) à (I/e) formant l'ensemble des composés de formule (I) et pouvant être purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable et dont on

15 sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

13. Compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 ou un de leurs sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

**14. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 13 utiles pour la fabrication de médicaments pour traiter les troubles du système mélatoninergique.**

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 99 50257 A (WARNER-LAMBERT COMPANY) 7 octobre 1999 (1999-10-07) * revendications * ---	1-14	C07D265/36 A61K31/538 A61P25/00
A	EP 0 441 539 A (TANABE SEIYAKU CO) 14 août 1991 (1991-08-14) * revendications * ---	1-14	
A	FR 7 697 M (LABORATOIRE ROGER BELLON) 23 février 1970 (1970-02-23) * revendications * -----	1-14	
			<b>DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)</b>
			C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
24 août 2000		Chouly, J	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		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	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

1