

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 03.06.02.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 05.12.03 Bulletin 03/49.

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

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : AVENTIS PHARMA SA Société anonyme — FR.

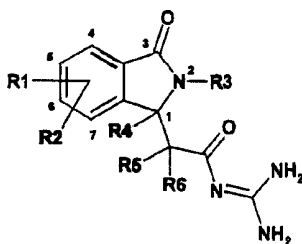
72 Inventeur(s) : CARRY JEAN CHRISTOPHE, MIGNANI SERGE, BIGOT ANTONY, RONAN BAPTISTE, KLEEMANN HEINZ WERNER et HOFMEISTER ARMIN.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) :

54 DERIVES D'ISOINDOLONES, PROCEDE DE PREPARATION ET INTERMEDIAIRE DE CE PROCEDE A TITRE DE MEDICAMENTS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT.

57 La présente invention concerne les nouveaux dérivés d'isoindolones de formule générale (I)



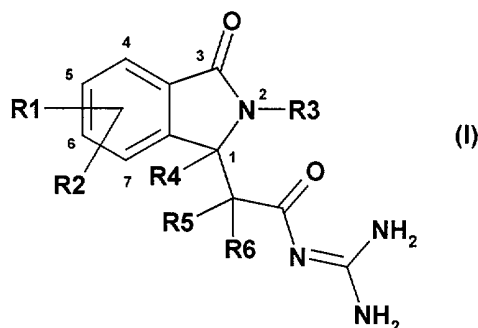
dans laquelle R1 et R2 sont indépendamment:
hydrogène, alkyle (C1 -C4), alkényle, alkynyle, aryle, hétéroaryle, halogène, nitro, amino, alkylamino (C1 -C4), NRaRb, alkoylamino (C1-C4), hydroxy, alkoxy (C1-C4), S(O)_nR7 (n=0,1, 2), carboxy, alkoxy-carbonyle (C1-C4), alkyl-carbonyle (C1-C4), carboxamide, cyano, polyfluoroalkyle (C1 -C4), polyfluoroalkoxy (C1 -C3), SO₃H, où R3 représente un atome d'hydrogène, un groupe aryle, hétéroaryle ou une chaîne du type Alk-R8, R8 représentant un atome d'hy-

drogène, un groupe cycloalkyle (C3-C8), polyfluoroalkyle (C1-C4), aryle, hétéroaryle, hydroxy, alkoxy (C1 -C4), carboxy, carboxamide, amino, alkylamino (C1-C4), NRaRb, où R4, R5 et R6 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un alkyle linéaire ou ramifié (C1-C4), où R7 est un alkyle linéaire ou ramifié (C1-C4), où Ra et Rb représentent R7, ou bien Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant contenir éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi O, S, ou N



DERIVES D'ISOINDOLONES, PROCEDE DE PREPARATION ET
INTERMEDIAIRES DE CE PROCEDE A TITRE DE MEDICAMENTS ET
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT

La présente invention concerne les composés nouveaux isoindolones de formule
5 générale (I)



dans laquelle R1 et R2 sont indépendamment :

hydrogène, alkyle (C1-C4), alkényle, alkynyle, aryle, hétéroaryle, halogène, nitro,
amino, alkylamino (C1-C4), NRaRb, alkoylamino (C1-C4), hydroxy, alkoxy (C1-
10 C4), S(O)_nR7 (n=0,1,2), carboxy, alkoxy-carbonyle (C1-C4), alkyl-carbonyle (C1-C4),
carboxamide, cyano, polyfluoroalkyle (C1-C4), polyfluoroalkoxy (C1-C3), SO₃H, R1
et R2 étant eux-même éventuellement substitués par un groupement alkyle linéaire ou
ramifié (C1-C4)

où R3 représente un atome d'hydrogène, un groupe aryle, hétéroaryle ou une chaîne
15 du type Alk-R8, Alk représentant une chaîne de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne
linéaire ou ramifiée et R8 représentant un atome d'hydrogène, un groupe cycloalkyle
(C3-C8), polyfluoroalkyle (C1-C4), aryle, hétéroaryle, hydroxy, alkoxy (C1-C4),
carboxy, carboxamide, amino, alkylamino (C1-C4), NRaRb,

où R4, R5 et R6 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un alkyle
20 linéaire ou ramifié (C1-C4)

où R7 est un alkyle linéaire ou ramifié (C1-C4)

où Ra et Rb représentent R7, ou bien Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant contenir éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi O, S, ou N

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, les radicaux cycloalkyles représentent des alkyles cycliques comprenant de 3 à 8 carbones ; les radicaux halogènes sont soit chlore, brome, fluor ou iode ; les radicaux polyfluoroalkyles (C1-C4) sont des alkyles de 1 à 4 carbones substitués par 1 à 9 halogènes identiques ou non identiques en particulier, difluorométhyle, trifluorométhyle, pentafluoroéthyl, 10 1,1,1-trifluoroéthyle; 1,1,1-trifluoropropyle; 1,1,1-trifluorobutyle ; les radicaux polyfluoroalkoxy (C1-C3) sont des alkoxy de 1 à 3 carbones substitués par 1 à 7 halogènes identiques ou non identiques en particulier le trifluorométhoxy ; les radicaux alkényles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et une à 3 doubles liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux alkynyles contiennent 2 15 à 6 atomes de carbone et 1 à 3 triples liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux aryyles sont choisis parmi phényle, naphtyle ou indényle ; les radicaux hétéroaryyles contiennent 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote en particulier, thiazolyle, thiényl, pyrrolyl, pyridazinyle, pyridinyle, pyrimidinyle, furyl, 20 imidazolyle, isoxazolyle, oxazolyle, pyrazinyle, tetrazolyle, triazolyle.

L'invention a pour objet l'utilisation des dérivés d'isoindolones de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments, compositions pharmaceutiques en tant qu'inhibiteurs de l'échangeur Na^+/H^+ (NHE).

- 25 Selon, l'invention les composés d'isoindolones possèdent des propriétés antiarythmiques, telles que celles qui sont importantes par exemple pour le traitement des maladies qui surviennent dans le cas de phénomènes de manque d'oxygène. Par suite de leurs propriétés pharmacologiques, les composés conviennent

remarquablement comme médicaments antiarythmiques à composante cardioprotectrice pour la prophylaxie des infarctus et le traitement des infarctus ainsi que pour le traitement de l'angine de poitrine, et ils peuvent aussi inhiber ou fortement réduire de manière préventive les processus pathophysiologiques lors de la survenue de lésions induites par une ischémie, en particulier lors du déclenchement d'arythmies cardiaques induites par une ischémie. Du fait de leurs effets protecteurs contre les situations hypoxiques et ischémiques pathologiques, les composés de formule I selon l'invention peuvent être utilisés comme médicament pour le traitement des lésions aiguës ou chroniques induites par une ischémie ou des maladies induites de ce fait de manière primaire ou secondaire. Ceci concerne leur utilisation comme médicaments pour des opérations chirurgicales, par exemple dans le cas de transplantations d'organes, où les composés peuvent être utilisés aussi bien pour la protection des organes du donneur avant et pendant le prélèvement, pour la protection des organes prélevés, par exemple lors du traitement avec des liquides de bain physiologiques ou lors de leur conservation dans des liquides de bain physiologiques, qu'au cours du transfert dans l'organisme du receveur. Les composés sont aussi de précieux médicaments à effet protecteur lors de la réalisation d'opérations chirurgicales d'angioplastie, par exemple sur le cœur et aussi sur les vaisseaux périphériques. Du fait de leur effet protecteur contre les lésions induites par une ischémie, les composés conviennent aussi comme médicaments pour le traitement des ischémies du système nerveux, en particulier du système nerveux central, et ils conviennent par exemple pour le traitement de l'attaque ou de l'œdème cérébral. En outre, les composés de formule I selon l'invention conviennent aussi pour les traitements de formes du choc, comme par exemple du choc allergique, du choc cardiogène, du choc hypovolémique et du choc bactérien.

En outre, les composés de formule I selon l'invention se caractérisent par un effet inhibiteur sur la prolifération des cellules, par exemple sur la prolifération cellulaire des fibroblastes et sur la prolifération des cellules lisses des muscles des vaisseaux. C'est pourquoi, les composés de formule I peuvent être utilisés comme agents thérapeutiques précieux pour les maladies dans lesquelles la prolifération

cellulaire constitue une cause primaire ou secondaire, et ils peuvent donc être utilisés comme agents antiathérosclérotiques, agents contre les complications diabétiques tardives, les maladies cancéreuses, les maladies fibreuses comme la fibrose pulmonaire, la fibrose hépatique ou la fibrose rénale, les hypertrophies et hyperplasies d'organes, en particulier l'hyperplasie de la prostate ou l'hypertrophie de la prostate.

Les composés selon l'invention sont des inhibiteurs actifs de NHE qui est augmenté dans de nombreuses maladies (hypertonie essentielle, athérosclérose, diabète, etc.), même dans les cellules qui sont d'accès facile pour les mesures, par exemple dans les érythrocytes, les thrombocytes ou les leucocytes. C'est pourquoi, les composés selon l'invention conviennent comme outils scientifiques simples, par exemple dans leur utilisation comme agents de diagnostic pour la détermination et la distinction de formes déterminées de l'hypertonie, mais aussi de l'athérosclérose, du diabète, des maladies prolifératives, etc. En outre, les composés de formule I conviennent pour la thérapie préventive pour éviter la genèse de l'hypertension sanguine, par exemple de l'hypertonie essentielle.

On a constaté en outre que les composés de formule I présentent une influence favorable sur les lipoprotéines sériques. On sait d'une manière générale que des valeurs trop élevées des graisses du sang, ce que l'on appelle les hyperlipoprotéïnémies, constituent un facteur de risque essentiel pour la survenue de modifications artériosclérotiques des vaisseaux, en particulier de la maladie coronarienne. C'est pourquoi l'abaissement des lipoprotéines sériques augmentées a une importance pour la prophylaxie et la régression des modifications athérosclérotiques. Une importance particulière revient non seulement à la réduction du cholestérol sérique total mais aussi à l'abaissement de la proportion des fractions lipidiques athérogènes spécifiques de ce cholestérol total, en particulier des lipoprotéines de base densité (LDL) et des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), car ces fractions lipidiques représentent un facteur de risque athérogène. Par contre, une fonction protectrice contre la maladie coronarienne est attribuée aux lipoprotéines de haute densité. Ainsi, les agents hypolipidémiques doivent être en mesure d'abaisser non seulement le cholestérol total mais aussi en particulier les

fractions VLDL et LDL du cholestérol sérique. On a maintenant trouvé que les composés de formule I présentent de précieuses propriétés thérapeutiquement valorisables concernant l'influence sur le niveau des lipides sériques. C'est ainsi qu'ils peuvent abaisser significativement la concentration sérique augmentée des LDL et des VLDL, telle qu'elle peut être observée par exemple lors de l'absorption alimentaire augmentée d'une nourriture riche en cholestérol et en lipides ou lors de modifications pathologiques du métabolisme, par exemple lors d'hyperlipidémies d'origine génétique. C'est pourquoi ils peuvent être utilisés pour la prophylaxie et la régression des modifications athérosclérotiques du fait qu'ils suppriment un facteur de risque causal. En font partie non seulement les hyperlipidémies primaires, mais aussi certaines hyperlipidémies secondaires, telles que celles qui apparaissent par exemple dans le diabète. Par ailleurs, les composés de formule I peuvent conduire à une nette réduction des infarctus induits par des anomalies du métabolisme et en particulier à une diminution significative de la taille des infarctus induits et de leur degré de gravité. Par ailleurs, les composés de formule I peuvent protéger efficacement contre les lésions endothéliales induites par des anomalies du métabolisme. Du fait de cette protection des vaisseaux contre le syndrome du dysfonctionnement endothélial, les composés de formule I sont des médicaments utiles pour la prévention et pour le traitement des spasmes des artères coronaires, de l'athérogenèse et de l'athérosclérose, de l'hypertrophie du ventricule gauche et de la cardiomyopathie dilatée, et des maladies thrombotiques.

Les composés cités peuvent donc être utilisés avantageusement pour la préparation d'un médicament pour le traitement de l'hypercholestérolémie, pour la préparation d'un médicament pour la prévention de l'athérogenèse, pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement de l'athérosclérose, pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement des maladies qui sont déclenchées par un niveau de cholestérol augmenté, pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement des maladies qui sont déclenchées par un dysfonctionnement endothélial, pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement de l'hypertonie induite par l'athérosclérose, pour la

préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement des thromboses induites par l'athérosclérose, pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement des lésions ischémiques induites par l'hypercholestérolémie et un disfonctionnement endothélial et des lésions de reperfusion post-ischémiques, pour la

5 préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement des hypertrophies cardiaques et des cardiomyopathies induites par l'hypercholestérolémie et un disfonctionnement endothélial, pour la préparation d'un médicament pour la prévention et le traitement des spasmes des artères coronaires et des infarctus du myocarde induits par l'hypercholestérolémie et un disfonctionnement endothélial,

10 pour la préparation d'un médicament pour le traitement des affections citées en combinaison avec des substances abaissant la tension sanguine, de préférence avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, une combinaison d'un inhibiteur de NHE de formule I avec une substance active abaissant le niveau des graisses sanguines, de préférence

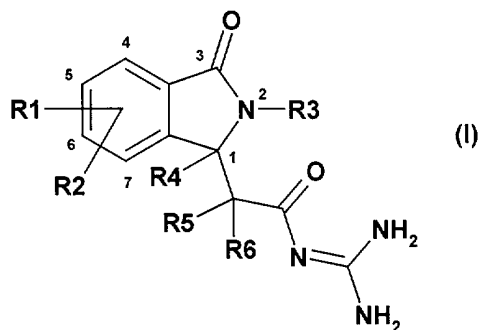
15 avec un inhibiteur de la HMG-CoA-réductase, (par exemple Lovastatine ou Pravastatine), ce dernier entraînant un effet hypolipidémique et augmentant ainsi les propriétés hypolipidémiques de l'inhibiteur de NHE de formule I, se révèle être une combinaison favorable à effet renforcé et utilisation de substances actives réduite.

Les composés de formule-1 peuvent être utilisés comme nouveaux médicaments pour

20 abaisser un niveau accru de lipides sanguins, ainsi qu'en combinaison avec des médicaments dont l'action abaisse la tension sanguine et/ou hypolipidémique.

Les composés de formule-1 peuvent être utilisés comme nouveaux médicaments pour leurs applications thérapeutiques dans le traitement des maladies comme inhibiteurs de NHE et en particulier de NHE-1.

25 La présente invention concerne également les procédés de synthèse de dérivés isoindolones de formule (I)



Par ailleurs les composés de formule (I) peuvent se présenter sous la forme de tautomères, racémiques, énantiomères et diastéréoisomères. Ces derniers font également partie de l'invention.

- 5 Parmi les composés de formule (I) utiles selon l'invention on peut citer les composés suivants:

N-[(2-Méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(2-Ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(3-Oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

- 10 N-[2-(3-Oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-propionyl]-guanidine

N-[(2-Isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[2-(2-Butyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-propionyl]-guanidine

N-[(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[2-(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-propionyl]-guanidine

- 15 N-[2-(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-2-méthyl-propionyl]-guanidine

N-[(2-Cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[2-(2-Cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-2-méthylpropionyl]-guanidine

N-[(2-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

5 N-[(3-Oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(2-Isobutyl-4-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(2-Isobutyl-5-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

10 N-[(2-Isobutyl-6-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(2-Isobutyl-7-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(5-tert-Butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(6-tert-Butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(4-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

15 N-[(5-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(6-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(7-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(4-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(5-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

20 N-[(6-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

- N-[(7-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(2-Isobutyl-5-isopropoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(5-Chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(6-Chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 5 N-[(5-Chloro-2-cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(6-Chloro-2-cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(5-Chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 10 N-[(6-Chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(5-Chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 15 N-[(6-Chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(5-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(6-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 20 N-[(5,6-Dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(4,7-Dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(4-Fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

- N-[(5-Fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(6-Fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(7-Fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(4,7-Difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 5 N-[(4,5-Difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(6,7-Difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(5-Bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(6-Bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(2-Isobutyl-3-oxo-5-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-
10 guanidine
- N-[(2-Isobutyl-3-oxo-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-
guanidine
- N-[(2-Cyclopropylméthyl-3-oxo-5-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-
acétyl]-guanidine
- 15 N-[(2-Cyclopropylméthyl-3-oxo-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-
acétyl]-guanidine
- N-[(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-5-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-
acétyl]-guanidine
- N-[(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-
20 acétyl]-guanidine
- N-[(3-Oxo-5-trifluorométhyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-
acétyl]-guanidine

N-[(3-Oxo-6-trifluorométhyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-5-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

5 N-[(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(4-Carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(5-Carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(6-Carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

10 N-[(7-Carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(2-Isobutyl-1-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

Acide [1-(2-guanidino-1-méthyl-2-oxo-éthyl)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-acétique

15 N-{2-[3-Oxo-2-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-propionyl}-guanidine

N-[2-(2-Hydroxy-éthyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-propionyl]-guanidine

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

et plus particulièrement les composés suivants :

20 N-[(2-Méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(2-Ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(3-Oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[2-(3-Oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-propionyl]-guanidine

N-[(2-Isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[2-(2-Butyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-propionyl]-guanidine

N-[(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

5 N-[2-(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-propionyl]-guanidine

N-[(2-Cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(2-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(3-Oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

10 N-[(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(2-Isobutyl-4-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(2-Isobutyl-5-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(2-Isobutyl-6-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(5-tert-Butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

15 N-[(6-tert-Butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(2-Isobutyl-5-isopropoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(5-Chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(6-Chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(5-Chloro-2-cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-

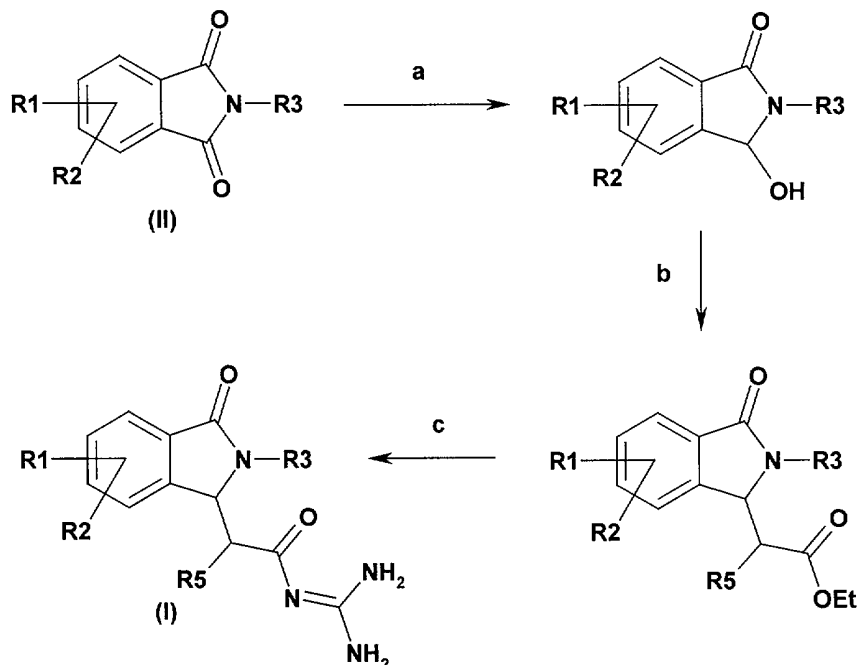
20 guanidine

- N-[(6-Chloro-2-cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-
guanidine
- N-[(5-Chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-
guanidine
- 5 N-[(6-Chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-
guanidine
- N-[(5-Chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-
guanidine
- N-[(6-Chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-
10 guanidine
- N-[(5-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-
guanidine
- N-[(6-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-
guanidine
- 15 N-[(5,6-Dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(7-Fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(4,7-Difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(5-Bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(6-Bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 20 N-[(2-Isobutyl-3-oxo-5-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-
guanidine
- N-[(2-Isobutyl-3-oxo-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-
guanidine

- N-[(2-Cyclopropylméthyl-3-oxo-5-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(2-Cyclopropylméthyl-3-oxo-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 5 N-[(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(3-Oxo-5-trifluorométhyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(3-Oxo-6-trifluorométhyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 10
- N-[(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-5-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 15 Acide [1-(2-guanidino-1-méthyl-2-oxo-éthyl)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-acétique
- N-{2-[3-Oxo-2-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-propionyl}-guanidine
- N-[2-(2-Hydroxy-éthyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-propionyl]-guanidine
- 20 leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I) pour lesquels R4 et R6 représentent hydrogène peuvent être préparés à partir des phthalimides de formule (II) selon le schéma général de synthèse suivant:

15



Le schéma de synthèse général est le suivant :

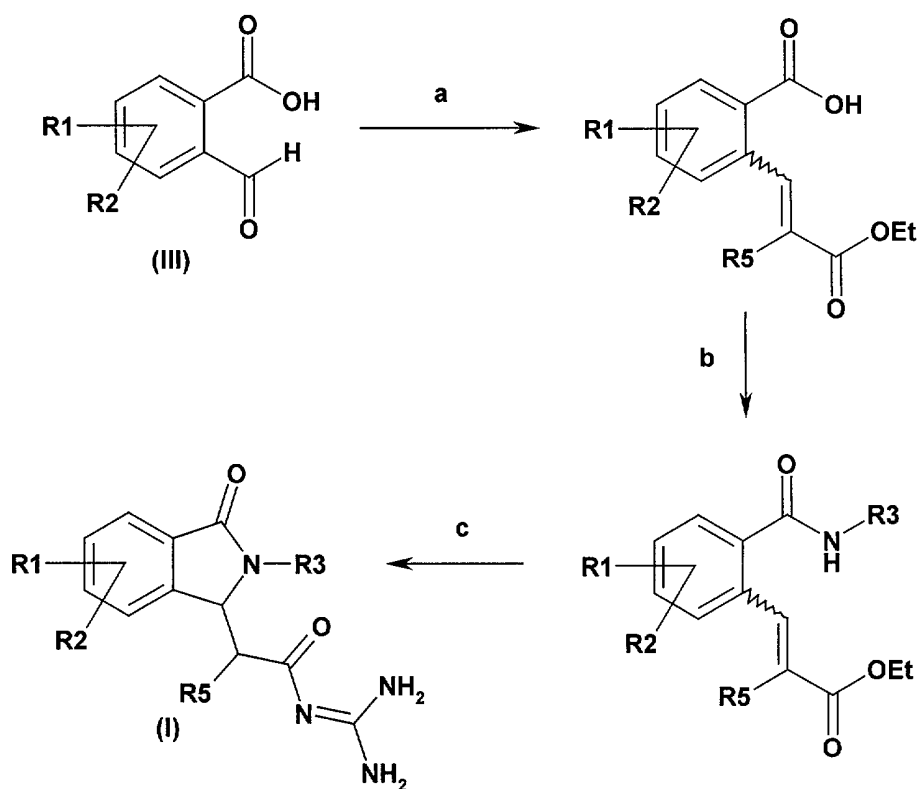
- a) on fait réagir un hydrure avec un phthalimide (de formule II) dans un alcool aliphatique
- 5 b) puis on fait réagir le produit obtenu avec un alkoxy-carbonylméthylène triphénylphosphorane dans du toluène ou avec un trialkylphosphonoacétate et une base
- c) le produit obtenu est mis en présence de chlorure de guanidinium et d'une base ou avec de la guanidine dans un alcool (C1-C4)
- 10 La réaction de réduction a s'effectue de préférence au moyen d'un hydrure tel que le borohydrure de potassium ou de sodium, au sein d'un alcool aliphatique (1-4C), de préférence le méthanol, ou du tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction b s'effectue généralement en présence d'un alkoxy-carbonylméthylène triphénylphosphorane approprié au sein d'un solvant tel que le toluène, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel,

ou bien en présence d'un trialkylphosphonoacétate approprié et d'une base telle que l'hydrure de sodium au sein d'un solvant tel que le 1,2-diméthoxyéthane, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 5 La réaction c s'effectue généralement en présence de chlorhydrate de guanidinium et d'une base telle que le *tert*-butylate de potassium au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, ou bien en présence de guanidine au sein d'un solvant tel qu'un alcool (C1-C4), de préférence l'isopropanol à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 10 Alternativement, certains composés de formule (I) pour lesquels R4 et R6 représentent hydrogène peuvent être préparés à partir des aldéhydes de formule (III) selon le schéma général de synthèse suivant:



Le schéma de synthèse général est le suivant :

a) on fait réagir un composé de formule III avec alkoxy-carbonylméthylène triphénylphosphorane dans du toluène ou avec un trialkylphosphonoacétate et une base

5 b) on met le produit obtenu en présence d'une amine de type R_3NH_2 (R_3 ayant la même signification que dans la formule I) et d'un carbodiimide

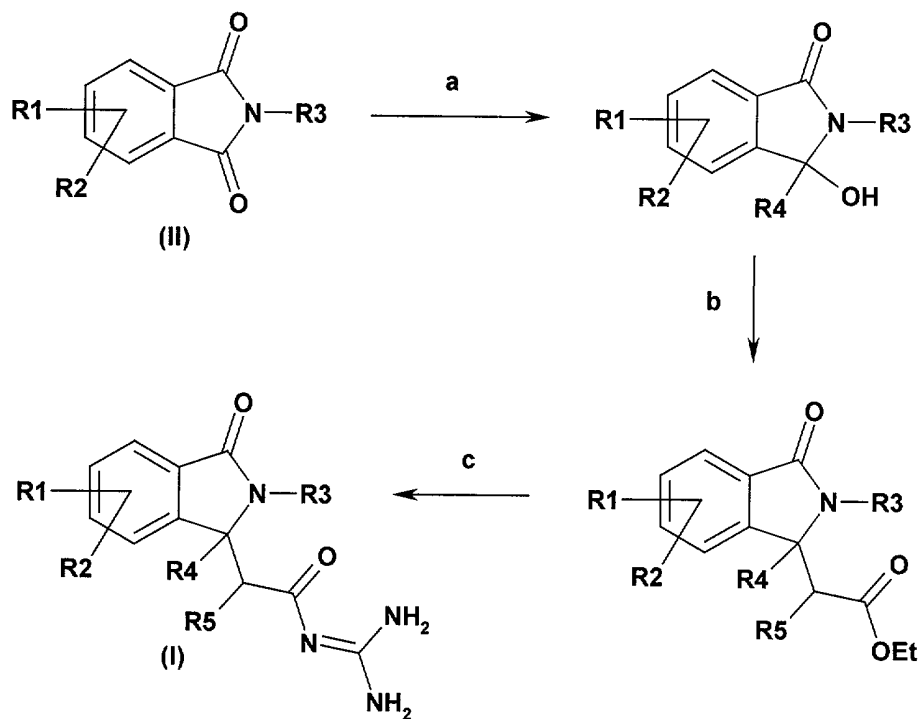
c) le produit obtenu est mis en présence de chlorure de guanidinium et d'une base ou avec de la guanidine dans un alcool C1-C4.

10 La réaction a s'effectue généralement en présence d'un alkoxy-carbonylméthylène triphénylphosphorane approprié au sein d'un solvant inerte tel que le toluène, à une température comprise entre $20^\circ C$ et la température d'ébullition du milieu réactionnel, ou bien en présence d'un trialkylphosphonoacétate approprié et d'une base telle que l'hydrure de sodium au sein d'un solvant tel que le 1,2-diméthoxyéthane, à une température comprise entre $0^\circ C$ et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

15 La réaction b s'effectue en présence de l'amine R_3NH_2 appropriée. On opère généralement en présence d'un agent de condensation utilisé en chimie peptidique tel qu'un carbodiimide (par exemple le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide) ou le N,N'-diimidazole carbonyle, dans un solvant inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un amide (diméthylformamide) ou un solvant inerte chloré (chlorure de méthylène, dichloro-1,2-éthane, chloroforme par exemple) à une
20 température comprise entre $0^\circ C$ et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

25 La réaction c s'effectue généralement en présence de chlorhydrate de guanidinium et d'une base telle que le *tert*-butylate de potassium au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre $20^\circ C$ et la température d'ébullition du milieu réactionnel, ou bien en présence de guanidine au sein d'un solvant tel qu'un alcool (C1-C4), de préférence l'isopropanol à une température comprise entre $20^\circ C$ et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R4 représente un groupe alkyle et R6 représente hydrogène peuvent être préparés à partir des phthalimides de formule (II) selon le schéma général de synthèse suivant:



5 Le schéma de synthèse général est le suivant :

a) on fait réagir un phthalimide (de formule II) avec un halogénure d'alkylmagnésium ou avec un alkyllithien dans un éther

b) puis on fait réagir le produit obtenu avec un alkoxy-carbonylméthylène triphénylphosphorane dans du toluène ou avec le 1-éthoxy-1-triméthylsiloxyéthylène

10 et un acide de Lewis

c) le produit obtenu est mis en présence de chlorure de guanidinium et d'une base ou avec de la guanidine dans un alcool (C1-C4)

La réaction a s'effectue de préférence au moyen d'un halogénure d'alkylmagnésium ou d'un alkyllithien, au sein d'un solvant tel qu'un éther, de préférence le

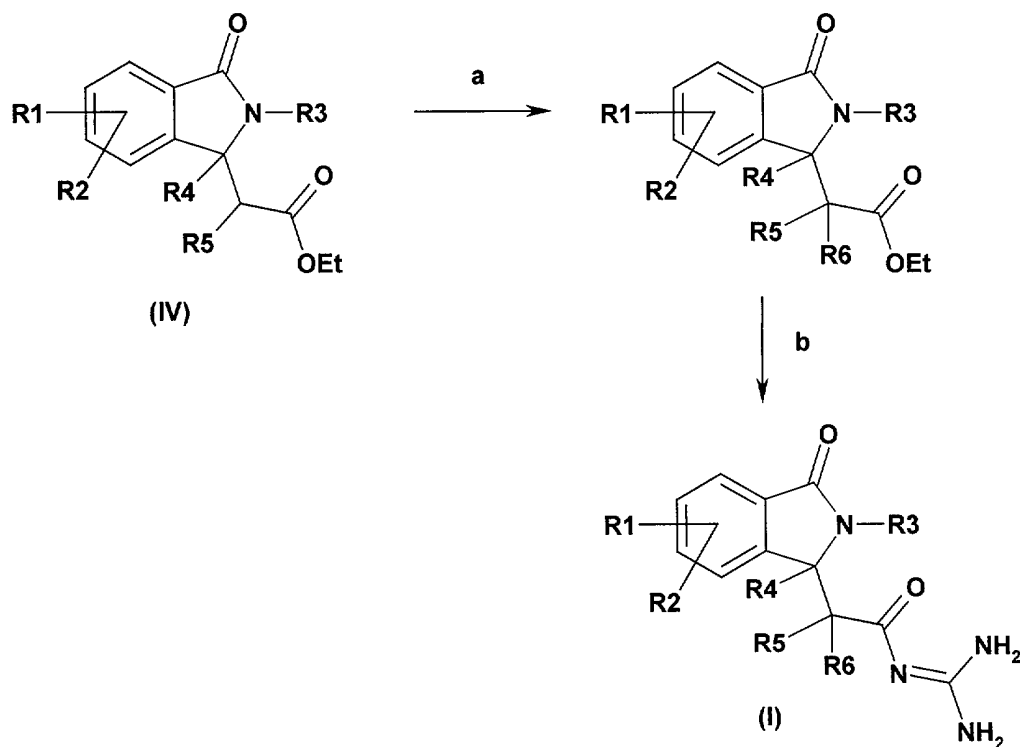
tétrahydrofuranne, à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

La réaction b peut s'effectuer en présence d'un alkoxy-carbonyle-méthylène triphénylphosphorane approprié au sein d'un solvant tel que le toluène, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, ou bien en présence de 1-éthoxy-1-triméthylsiloxyéthylène et d'un acide de Lewis tel que le chlorure de titane (IV) ou le triméthylsilyltriflate au sein d'un solvant inerte tel que le dichlorométhane, à une température comprise entre -78°C et 20°C. La préparation de dérivés tels que le 1-éthoxy-1-triméthylsiloxyéthène est décrite dans *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 1.

La réaction c s'effectue généralement en présence de chlorhydrate de guanidinium et d'une base telle que le *tert*-butylate de potassium au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, ou bien en présence de guanidine au sein d'un solvant tel qu'un alcool (C1-C4), de préférence l'isopropanol à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels R6 représente un groupe alkyle peuvent être préparés à partir des esters de formule (IV) selon le schéma général de synthèse suivant:

20



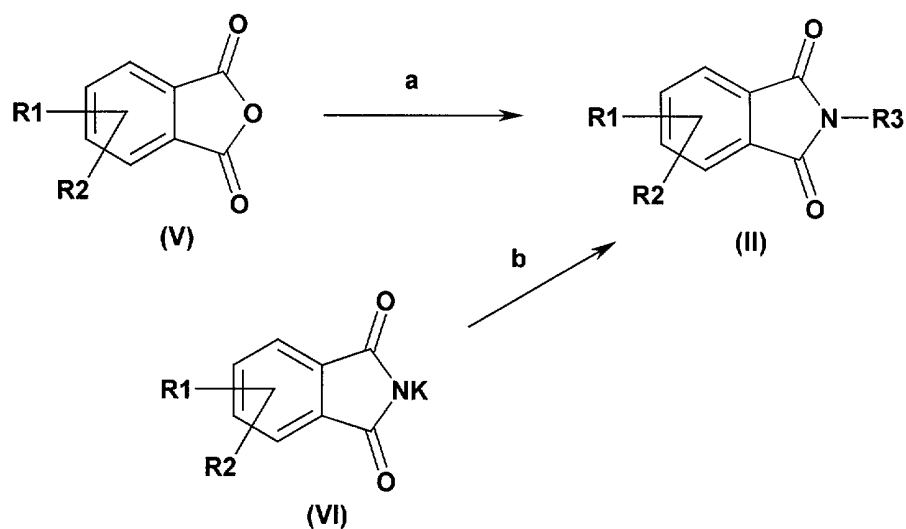
Le schéma de synthèse général est le suivant :

- a) on fait réagir un phthalimide (de formule II) avec un halogénure d'alkylmagnésium ou d'un alkyllithien dans un éther
- 5 b) puis on fait réagir le produit obtenu avec un alkoxy-carbonylméthylène triphénylphosphorane dans du toluène ou avec le 1-éthoxy-1-triméthylsiloxyéthylène et un acide de Lewis
- c) puis on fait réagir le produit obtenu en présence de diisopropylamide de lithium avec un R6-Hal
- 10 d) le produit obtenu est mis en présence de chlorure de guanidinium et d'une base ou avec de la guanidine dans un alcool (C1-C4)

La réaction a peut s'effectuer en présence de diisopropylamide de lithium dans un solvant inerte tel qu'un éther (le tétrahydrofurane de préférence) et en présence d'un halogénure d'alkyle R6-Hal approprié à une température comprise entre -78°C et 0°C .

La réaction b s'effectue généralement en présence de chlorhydrate de guanidinium et d'une base telle que le *tert*-butylate de potassium au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel, ou bien en présence de guanidine au sein d'un solvant tel qu'un alcool (C1-C4), de préférence l'isopropanol à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (II) lorsqu'ils ne sont pas commerciaux peuvent être par exemple préparés (voie a) à partir des anhydrides (V) correspondants en présence de l'amine R₃NH₂ appropriée et d'un acide tel que l'acide *para*-toluènesulfonique, au sein d'un solvant tel que le toluène, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel ; ou bien (voie b) par la méthode dite de Gabriel, à partir des phthalimides de potassium (VI) correspondants en présence de l'halogénure d'alkyle R₃X approprié et au sein d'un solvant tel que le diméthylformamide à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel par application ou adaptation de la méthode décrite dans *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14437.



Les composés de formule (V) lorsqu'ils ne sont pas commerciaux peuvent être par exemple préparés à partir des acides phthaliques correspondants au sein de

l'anhydride acétique, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Lorsque cela est nécessaire, on utilise un groupe protecteur de la fonction amine, alcool ou acide et des méthodes de déprotection tel que ceux décrits par T.W.

- 5 GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991).

Les composés de formule (I) sont isolés et peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

- 10 Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.

- 15 Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, maléate, iséthionate, méthanesulfonate, méthylène-bis-b-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.

Leurs CI50 ont été calculées par un test FLIPR.

- 20 Le test est réalisé dans le FLIPR (Fluorescent imaging plate reader) doté de plaques Microtitre de 96 puits à fond clair et à parois noires. Les lignées cellulaires transfectées qui expriment les différents sous-types de NHE en fonction de celui que l'on veut tester et n'ont aucune activité NHE endogène en raison de la mutagenèse et de la sélection subséquente), ont atteint le jour précédent une densité d'environ 25 000 cellules par puits.

- 25 Le milieu de croissance des cellules transfectées (Iscove +10% de sérum foetal de veau) contient en plus du G418 comme antibiotique de sélection pour garantir la présence des séquences transfectées.

Le test proprement dit commence par l'élimination du milieu de croissance et par l'ajout de 100 μ l de tampon de chargement par puits (5 μ M de BCECF-AM [2',7'-bis-(2-carboxyéthyl)-5-(6)-carboxyfluorescéine, acétoxyméthyl ester] dans 20 mM de NH_4Cl , 115 mM de chlorure de choline, 1 mM de CaCl_2 , 5 mM de KCl ,
5 20 mM de HEPES, 5 mM de glucose ; pH 7,4 [ajusté avec KOH]. Les cellules sont ensuite incubées pendant 20 minutes à 37°C. Cette incubation entraîne le chargement dans les cellules du colorant fluorescent, dont l'intensité de fluorescence dépend du pH_i , et du NH_4Cl , ce qui entraîne une légère alcalinisation des cellules.

Le progéniteur BCECF-AM, colorant non fluorescent, est en tant qu'ester apte à
10 traverser la membrane. Le colorant proprement dit, qui n'est pas apte à traverser la membrane, est libéré à l'intérieur de la cellule par des estérases.

Après cette incubation de 20 minutes, le tampon de chargement, qui contient du NH_4Cl et du BCECF-AM libre est éliminé en effectuant trois lavages dans le dispositif de lavage cellulaires (Tecan Columbus) avec à chaque lavage 400 μ l de
15 tampon de lavage (133,8 mM de chlorure de choline, 4,7 mM de KCl , 1,25 mM de MgCl_2 , 1,25 mM de CaCl_2 , 0,97 mM de K_2HPO_4 , 0,23 mM de KH_2PO_4 , 5 mM de HEPES, 5 mM de glucose ; pH de 7,4 [ajusté avec KOH]. Le volume résiduel restant dans les puits est de 90 μ l (éventuellement entre 50 et 125 μ l). Cette étape de lavage élimine le BCECF-AM libre et entraîne une acidification intracellulaire (pH_i de 6,3-
20 6,4) due à l'élimination des ions ammonium externes.

Comme l'équilibre de l'ammonium intracellulaire avec l'ammoniaque et des protons par l'élimination de l'ammonium extracellulaire et par la traversée immédiate subséquente de l'ammoniaque à travers la membrane des cellules est perturbé, le processus de lavage entraîne qu'il reste des protons intracellulaires, ce qui est à
25 l'origine de l'acidification intracellulaire. Cette acidification peut entraîner finalement la mort des cellules lorsqu'elle dure suffisamment longtemps. Il est important ici que le tampon de lavage soit dépourvu de sodium (<1 mM), sinon les ions sodium extracellulaires entraîneraient une augmentation immédiate du pH_i en raison de l'activité des isoformes de NHE clonées. Il est également important que tous les

tampons utilisés (tampon de chargement, tampon de lavage, tampon de régénération) ne contiennent pas d'ions HCO_3 sinon la présence de bicarbonate entraînerait l'activation de systèmes perturbateurs de la régulation du pH_i dépendants du bicarbonate, lesquels systèmes sont contenus dans la lignée cellulaire parentale LAP-
5 1.

Les plaques microtitres dotées des cellules acidifiées sont transférées ensuite (jusqu'à 20 minutes après l'acidification) au FLIPR. Dans le FLIPR, le colorant fluorescent intracellulaire est activé par une lumière d'une longueur d'onde de 488 nm qui est générée par un laser à l'argon, et les paramètres de mesure (puissance du laser, temps
10 d'éclairement et diaphragme de la caméra CDD intégré dans le FLIPR) sont choisis de telle sorte que la valeur moyenne du signal de fluorescence par puits soit comprise entre 30 000 et 35 000 unités de fluorescence relatives.

La mesure proprement dite dans le FLIPR commence par l'enregistrement une fois sur deux avec la caméra CDD avec commande par logiciel. Au bout de dix secondes,
15 l'augmentation du pH intracellulaire est amorcée en ajoutant 90 μl de tampon de régénération (133,8 mM de NaCl, 4,7 mM de KCl, 1,25 mM de MgCl_2 , 1,25 mM de CaCl_2 , 0,97 mM de K_2HPO_4 , 0,23 mM de KH_2PO_4 , 10 mM de HEPES, 5 mM de glucose ; pH 7,4 (ajusté avec NaOH) au moyen d'un dispositif à pipettes pour 96 puits incorporé dans le FLIPR. Des puits, auxquels est ajouté du tampon de
20 régénération pur, servent de témoins positifs (activité NHE de 100%). Les témoins négatifs (activité NHE de 0%) contiennent du tampon de lavage. Du tampon de régénération, contenant la substance de test concentrée deux fois, est introduit dans tous les autres puits. La mesure dans le FLIPR est terminée au bout de 60 points de mesure (deux minutes).

25 Les données expérimentales permettent de calculer les activité NHE pour chaque concentration de substance testée et à partir de là les valeurs IC_{50} pour les substances.

Ce test est effectué pour chacun des sous récepteur de type NHE et en particulier pour NHE-1.

Les composés de formule (I) présentent une activité très intéressante et en particulier certains composés ont une CI50 inférieure à 10 μ M.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1 :

5 N-[(2-Méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

- A une suspension de 5,2 g de *tert*-butylate de potassium dans 100 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 4,3 g de chlorure de guanidinium. Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C pendant 1 heure puis on ajoute une solution de 2 g de (2-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-10 1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle dans 20 cm³ de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 16 heures, puis 100 cm³ d'eau sont ajoutés. Le pH est ajusté à 8 par ajout de 50 cm³ d'acide chlorhydrique 1N et le mélange est concentré sous pression réduite (0,6 kPa) à une température voisine de 30°C. Le résidu d'évaporation est repris dans l'eau puis filtré.
- 15 On obtient ainsi 0,35 g de N-[(2-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'un solide écru fondant à 214°C. Spectre de masse EI : m/z 246 (M⁺), m/z 159 (pic de base), m/z 146.

(2-Méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

- A une suspension de 4,5 g de 3-hydroxy-2-méthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one dans 20 110 cm³ de toluène, on ajoute 11,5 g d'éthoxycarbonylméthylène triphénylphosphorane. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux sous agitation pendant 16 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange est ensuite concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile résiduelle est reprise dans 50 cm³ d'éther diéthylique. Le précipité 25 formé est filtré puis lavé 2 fois avec 10 cm³ d'éther diéthylique. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner une huile orange qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon

(60 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 20-45 μm), en éluant par des mélanges successifs de cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30, 65/35, 60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 4,1 g de
 5 (2-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle, sous forme d'une huile jaune. ($R_f = 0,25$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

3-Hydroxy-2-méthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

A une suspension de 10 g de N-méthyl-phthalimide dans 220 cm^3 de méthanol sous
 10 atmosphère inerte, on ajoute lentement 3,4 g de borhydrure de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures, puis on ajoute au goutte à goutte 200 cm^3 d'eau distillée. Le solvant est ensuite évaporé en partie (environ 120 cm^3) sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C et le résidu est dilué avec 400 cm^3 d'eau distillée. Le mélange est extrait avec
 15 400 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 4,5 g de 3-hydroxy-2-méthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one, sous forme d'une poudre blanche fondant à 130°C.

Exemple 2 :

20 N-[(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La N-[(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 5 g de *tert*-butylate de potassium, de 5,2 g de chlorure de guanidinium et de 2,5 g de (2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité à une température
 25 voisine de 20°C pendant 24 heures, puis il est filtré. Le filtrat est repris avec 150 cm^3 d'eau et 200 cm^3 d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec 2 fois 200 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec

sous pression réduite (0,6 kPa) à une température voisine de 45°C. Le résidu d'évaporation est repris dans l'éther diéthylique et le précipité formé est filtré puis lavé plusieurs fois à l'éther diéthylique. Le solide est séché sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 45°C. On obtient ainsi 1,5 g de N-[(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'un solide blanc fondant à 250°C. Spectre de masse EI : m/z 288 (M^+), m/z 201 (pic de base).

(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

A une suspension de 1,6 g d'hydrure de sodium à 60% dans 60 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane sous atmosphère inerte et refroidie à 0°C sous agitation, on ajoute au goutte à goutte 7,7 cm³ de triéthylphosphonoacétate en maintenant la température inférieure à 10°C. Le mélange réactionnel est laissé se réchauffer à une température voisine de 20°C puis il est agité pendant 45 minutes. On ajoute alors 5,3 g de 3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et le mélange est chauffé à reflux pendant 3,5 heures puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est traité avec 40 cm³ d'eau distillée puis 100 cm³ d'éther diéthylique. Après décantation, la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 100 cm³ d'éther diéthylique. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 18°C pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon (60 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm), en éluant par des mélanges successifs de cyclohexane/acétate d'éthyle (60/40 puis 50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 6,3 g de (2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle, sous forme d'une huile jaune pâle. (Rf = 0,56, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

3-Hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

La 3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 6,5 g de N-isobutyl-phthalimide dans 60 cm³ de méthanol et

de 1,7 g de borhydrure de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 0°C et on ajoute au goutte à goutte 50 cm³ d'eau distillée. Le méthanol est ensuite évaporé en partie sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 5 35°C et le résidu est extrait 3 fois avec 60 cm³ de dichlorométhane. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 25°C pour donner une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie sous pression d'argon (60 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant par un mélange 10 de cyclohexane/acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 5,8 g de 3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one, sous forme d'un solide blanc fondant à 82°C.

N-Isobutyl-phthalimide

15 A une suspension de 5,2 g d'anhydride phthalique dans 50 cm³ de toluène sous agitation, on ajoute une solution de 3,2 cm³ d'isobutylamine dans 3 cm³ de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 60°C pendant 1 heure, puis à une température voisine de 100°C pendant 2 heures. Un Dean-Stark est alors installé sur le réacteur et le mélange réactionnel est chauffé à une température 20 voisine de 130°C pendant 2 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans 50 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait 2 fois avec 75 cm³ de dichlorométhane. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis 25 concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 6,5 g de N-Isobutyl-phthalimide, sous forme d'un solide blanc fondant à 92°C.

Exemple 3 :

(-)-N-[(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La (-)-N-[(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 2,6 g de *tert*-butylate de potassium, de 2,6 g de chlorure de guanidinium et de 1,25 g de (-)-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 40 heures, puis il est filtré. Le filtrat est repris avec 80 cm³ d'eau et 120 cm³ d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec 2 fois 120 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite (0,6 kPa) à une température voisine de 40°C.

5

10 Le résidu d'évaporation est repris dans 30 cm³ d'éther diéthylique et le précipité formé est filtré puis lavé trois fois avec 5 cm³ d'éther diéthylique. Le solide est séché sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 45°C. On obtient ainsi 0,75 g de (-)-N-[(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 264°C. ($\alpha_D^{20} = -10,2^\circ \pm 0,6$ dans le méthanol à 0,5%). Spectre de masse EI : m/z 288 (M⁺), m/z 245, m/z 201, m/z 132.

15

(-)-(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle et (+)-(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

Le (-)-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle et le (+)-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle sont obtenus par dédoublement de 3,0 g de (2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle par chromatographie CLHP sur une colonne chirale de type WHELK-01SS 10 µm en éluant successivement avec des mélanges heptane/ isopropanol (90/10 en volumes) puis heptane/ éthanol (90/10 puis 50/50 en volumes). Les fractions contenant le premier énantiomère sont réunies et concentrées sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est séché sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,3 g de (-)-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle sous forme d'une huile ocre pâle visqueuse, ($\alpha_D^{20} = -16,2^\circ \pm 0,6$ dans le DMSO à 0,5%). Les fractions contenant le deuxième énantiomère sont réunies et concentrées sous pression réduite (1 kPa) à une

20

25

30

température voisine de 40°C . On obtient ainsi 1,0 g de (+)-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle sous forme d'une huile jaune pâle visqueuse, ($\alpha_D^{20} = -15,1^\circ \pm 0,7$ dans le DMSO à 0,5%). Le (2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle est décrit à l'exemple 2.

5 Exemple 4 :

(+)-N-[(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La (+)-N-[(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 2,0 g de *tert*-butylate de potassium, de 2,1 g de chlorure de guanidinium et de 1,0 g de (+)-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 40 heures, puis il est filtré. Le filtrat est repris avec 70 cm³ d'eau et 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec 2 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite (0,6 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est repris dans 30 cm³ d'éther diéthylique et le précipité formé est filtré puis lavé trois fois avec 5 cm³ d'éther diéthylique. Le solide est séché sous pression réduite (10 Pa) à une température voisine de 45°C. On obtient ainsi 0,56 g de (+)-N-[(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'un solide jaune orangé fondant à 264°C. ($\alpha_D^{20} = +13,9^\circ \pm 0,6$ dans le méthanol à 0,5%). Le (+)-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle est décrit à l'exemple 3. Spectre de masse DCI : m/z 289 (M+H)⁺.

Exemple 5 :

N-[(3-Oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

25 La N-[(3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 3,9 g de *tert*-butylate de potassium, de 3,3 g de chlorure de guanidinium et de 1,8 g de (3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-

isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 1 heure, puis on ajoute 60 cm³ d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle, puis elle est concentrée à sec sous pression réduite (0,6 kPa) à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris
5 dans l'eau, trituré et filtré. Le solide est repris dans le méthanol puis le solvant est évaporé à sec sous pression réduite (0,6 kPa) à une température voisine de 45°C. On obtient ainsi 0,6 g de N-[(3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'un solide cotonneux jaune pâle fondant à 229°C. Spectre de masse EI : m/z 274 (M⁺), m/z 187, m/z 86 (pic de base).

10 (3-Oxo-2-Propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

Le (3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,8 g d'hydrure de sodium à 60% dans 20 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane, 4,0 cm³ de triéthylphosphonoacétate et 1,9 g de 3-hydroxy-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. Le produit brut est purifié par
15 chromatographie sous pression d'argon (60 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm), en éluant par un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 1,9 g de (3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate
20 d'éthyle, sous forme d'une huile jaune. (R_f = 0,7, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (30/70 en volumes)).

3-Hydroxy-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

La 3-hydroxy-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 1,5 g de N-propyl-phthalimide dans 25 cm³ de méthanol et de
25 0,48 g de borhydrure de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 0°C et on ajoute au goutte à goutte de l'eau distillée. Le méthanol est ensuite évaporé en partie sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C et le résidu est refroidi à 0°C. Le précipité obtenu est filtré puis lavé à l'eau

froide. Le solide est repris dans du dichlorométhane puis le solvant est évaporé à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient ainsi 1,0 g de 3-hydroxy-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one, sous forme d'une poudre beige. (Rf = 0,6, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant :
5 cyclohexane/acétate d'éthyle (30/70 en volumes)).

Exemple 6 :

N-[(2-Ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La N-[(2-éthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 4,3 g de *tert*-butylate de potassium, de 3,7
10 g de chlorure de guanidinium et de 1,9 g de (2-éthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures, puis on ajoute 60 cm³ d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle, puis elle est concentrée à sec sous pression réduite (0,6 kPa) à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris dans l'eau,
15 trituré et filtré. Le solide est repris dans le méthanol puis le solvant est évaporé à sec sous pression réduite (0,6 kPa) à une température voisine de 45°C. On obtient ainsi 0,56 g de N-[(2-éthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'un solide écru fondant à 223°C. Spectre de masse EI : m/z 260 (M⁺), m/z 173, m/z 160, m/z 132.

20 (2-Ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

Le (2-éthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,6 g d'hydruure de sodium à 60% dans 20 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane, 3,2 cm³ de triéthylphosphonoacétate et 1,8 g de 3-hydroxy-2-éthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. Le produit brut est purifié par chromatographie
25 sous pression d'argon (60 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm), en éluant par un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 2,0 g de

(2-éthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle, sous forme d'une huile jaune pâle. (Rf = 0,7, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)).

3-Hydroxy-2-éthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

- 5 La 3-hydroxy-2-éthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 4,0 g de N-éthyl-phthalimide dans 20 cm³ de méthanol et de 1,2 g de borhydru de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 0°C et on ajoute au goutte à goutte de l'eau distillée. Le précipité obtenu est filtré puis
- 10 lavé à l'eau froide. Le méthanol est ensuite évaporé en partie du filtrat sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C et le résidu est refroidi à 0°C. Le deuxième précipité ainsi obtenu est filtré puis lavé à l'eau froide. Les 2 fractions de solide sont séchées sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient ainsi 1,9 g de 3-hydroxy-2-éthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one, sous forme
- 15 d'une poudre blanche pailletée. (Rf = 0,5, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (30/70 en volumes)).

Exemple 7 :

N-[(2-Isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

- La N-[(2-isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine est
- 20 préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 1,5 g de *tert*-butylate de potassium, de 1,3 g de chlorure de guanidinium et de 0,7 g de (2-isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures, puis on ajoute 30 cm³ d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle, puis elle est
- 25 concentrée à sec sous pression réduite (0,6 kPa) à une température voisine de 45°C. Le résidu est repris dans l'eau, trituré et filtré. Le solide est repris dans un mélange de dichlorométhane/ méthanol (90/10 en volumes), filtré et le filtrat est purifié par chromatographie sous pression d'argon (60 kPa), sur une colonne de gel de silice

(granulométrie 15-40 μm), en éluant par un mélange de dichlorométhane/ méthanol (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,05 g de N-[(2-isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'un solide blanc. Spectre infra-rouge (KBr). Spectre de masse EI : m/z 274 (M^+), m/z 187, m/z 132. Spectre infra-rouge (KBr): 3412; 1974; 1667; 1603; 1531; 1367 et 698 cm^{-1} .

(2-Isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

Le (2-isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,63 g d'hydrure de sodium à 60% dans 20 cm^3 de 1,2-diméthoxyéthane, 3,1 cm^3 de triéthylphosphonoacétate et 2,0 g de 3-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. Le produit brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon (60 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 μm), en éluant par un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle (60/40 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 0,84 g de (2-isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle, sous forme d'une huile jaune pâle. ($R_f = 0,7$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)).

20 3-Hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

La 3-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 4,0 g de N-isopropyl-phthalimide dans 20 cm^3 de méthanol et de 1,1 g de borhydrure de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 0°C et on ajoute au goutte à goutte de l'eau distillée. Le solvant est ensuite évaporé à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. On obtient ainsi 6,1 g de 3-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one, sous forme d'une cire blanche. ($R_f = 0,65$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (30/70 en volumes)).

Exemple 8 :N-[(2-Cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La N-[(2-cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 2,9 g de *tert*-butylate de potassium, de 2,5g de chlorure de guanidinium et de 1,5 g de (2-cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures, puis on ajoute 20 cm³ d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis puis concentrés à sec sous pression réduite (0,6 kPa) à une température voisine de 35°C. Le résidu est repris dans l'eau, trituré et filtré puis séché dans un dessiccateur. On obtient ainsi 1,2 g de N-[(2-cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'une poudre écrue fondant à 229°C. Spectre de masse: DCI : m/z 287 (M+H)⁺.

(2-Cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

Le (2-cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,61 g d'hydrure de sodium à 60% dans 20 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane, 3,0 cm³ de triéthylphosphonoacétate et 1,55 g de 3-hydroxy-2-cyclopropylméthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. Le produit brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon (60 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm), en éluant par un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C. On obtient ainsi 1,45 g de (2-cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle, sous forme d'une huile incolore (R_f = 0,52, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

3-Hydroxy-2-cyclopropylméthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

La 3-hydroxy-2-cyclopropylméthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 4,3 g de N-cyclopropylméthyl-phthalimide dans 40 cm³ de méthanol et de 1,2 g de borhydrure de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 0°C et on ajoute au goutte à goutte de l'eau distillée. Le précipité obtenu est filtré, puis le solide obtenu est repris dans le dichlorométhane et concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 4,1 g de 3-hydroxy-2-cyclopropylméthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one, sous forme d'une poudre blanche (Rf = 0,38, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

N-Cyclopropylméthyl-phthalimide

Le N-cyclopropylméthyl-phthalimide est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 4 g d'anhydride phthalique, de 2,3 cm³ de cyclopropylméthylamine et d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans 40 cm³ de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 140°C pendant 2 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C et agité pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans du dichlorométhane et lavé 2 fois avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 4,3 g de N-cyclopropylméthyl-phthalimide, sous forme d'un solide blanc cotoneux (Rf = 0,46, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (40/60 en volumes)).

25 Exemple 9 :

N-[(2-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

A 20 cm³ d'éthanol absolu sous atmosphère inerte on ajoute 0,22 g de sodium. Après disparition totale du sodium, on ajoute 0,94 g de chlorure de guanidinium. Le

mélange réactionnel est agité sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C pendant 1 heure, puis on ajoute une solution de 2 g de (2-benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle dans 5 cm³ d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 18 heures, puis il est
5 concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans un mélange de 10 cm³ d'eau et 30 cm³ d'éther diéthylique puis agité à une température voisine de 0°C pendant 15 minutes. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec 2 fois 10 cm³ d'eau glacée puis séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 1,2 g de
10 N-[(2-benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'une poudre blanche fondant à 222-225°C. Spectre infra-rouge (KBr) 3488; 3410; 3344; 1662; 1621; 1521; 1382 et 704 cm⁻¹.

(2-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

Le (2-benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle est préparé
15 comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 3,2 g d'hydrure de sodium à 60% dans 200 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane, 16,4 cm³ de triéthylphosphonoacétate et 9,5 g de 3-hydroxy-2-benzyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est traité avec 100 cm³ d'eau puis 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Après
20 décantation, la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 50 cm³ de saumure, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (60 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm), en
25 éluant par des mélanges successifs de cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 puis 67/33 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 8,7 g de (2-benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle, sous forme d'une huile jaune visqueuse. (R_f = 0,35, chromatographie sur couche mince de gel de
30 silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)).

3-Hydroxy-2-benzyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

La 3-hydroxy-2-benzyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 10,2 g de N-benzyl-phthalimide dans 100 cm³ de méthanol et de 2,6 g de borhydrure de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une
5 température voisine de 20°C pendant 20 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 0°C et on ajoute au goutte à goutte de 50 cm³ d'eau distillée. Le méthanol est ensuite évaporé en partie sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C, puis on rajoute 50 cm³ d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 50 cm³
10 de saumure, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 9,5 g de 3-hydroxy-2-benzyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one, sous forme d'une poudre blanche. (Rf = 0,20, chromatographie sur couche mince de gel de silice,
15 éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)).

N-Benzyl-phthalimide

Le N-benzyl-phthalimide est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 10 g d'anhydride phthalique, de 7,3 cm³ de benzylamine et d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans 100 cm³ de toluène. Le mélange réactionnel est
20 chauffé à une température voisine de 140°C pendant 3 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est repris dans 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 50 cm³ de saumure, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis
25 concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 10,3 g de N-benzyl-phthalimide, sous forme d'une poudre blanche. (Rf = 0,44, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)).

Exemple 10 :N-[(6-*tert*-Butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La N-[(6-*tert*-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 9 à partir de 20 cm³ d'éthanol absolu, de 0,37 g de sodium, de 1,56 g de chlorure de guanidinium et de 3,53 g de (6-*tert*-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle dans 10 cm³ d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 16 heures, puis il est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans un mélange de 15 cm³ d'eau et 45 cm³ d'éther diéthylique puis agité à une température voisine de 0°C pendant 2 heures. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec 2 fois 10 cm³ d'eau glacée puis séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 2,5 g de N-[(6-*tert*-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'une poudre brune fondant à 214-215°C. Spectre de masse: DCI : m/z 345 (M+H)⁺.

(5-*tert*-Butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle et (6-*tert*-Butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

Le (5-*tert*-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle et le (6-*tert*-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle sont préparés comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 2,9 g d'hydrure de sodium à 60% dans 200 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane, 15,2 cm³ de triéthylphosphonoacétate et 9,6 g d'un mélange de 5-*tert*-butyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one de 6-*tert*-butyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est traité avec 110 cm³ d'eau puis 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 100 cm³ de saumure, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est séparé par chromatographie CLHP sur

une colonne chirale de type WHELK-01SS 10 μm en éluant successivement avec des mélanges heptane/ isopropanol (90/10 puis 50/50 en volumes). Les fractions contenant le premier régioisomère sont réunies et concentrées sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est séché sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 40°C . On obtient ainsi 1,81 g de (5-*tert*-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle sous forme d'une huile visqueuse grise (Rf = 0,43, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)). Les fractions contenant le deuxième régioisomère sont réunies et concentrées sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est séché sous pression réduite (3 kPa) à une température voisine de 40°C . On obtient ainsi 3,53 g de (6-*tert*-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle sous forme d'une huile visqueuse grise. (Rf = 0,38, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)).

15 5-*tert*-Butyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et 6-*tert*-Butyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

La 5-*tert*-butyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et la 6-*tert*-butyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one sont préparées comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 10,4 g de 4-*tert*-butyl-N-isobutyl-phthalimide dans 60 cm³ de méthanol et de 2,3 g de borhydrure de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 19 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 0°C et on ajoute au goutte à goutte de 50 cm³ d'eau distillée. Le méthanol est ensuite évaporé en partie sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C, puis on rajoute 50 cm³ d'eau distillée. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 50 cm³ de saumure, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 9,9 g d'un mélange de 5-*tert*-butyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et de 6-*tert*-butyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-

dihydro-isoindol-1-one, sous forme d'une mousse jaune ($R_f = 0,26$ et $0,30$ non attribués, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)).

4-*tert*-Butyl-N-isobutyl-phthalimide

- 5 Le 4-*tert*-butyl-N-isobutyl-phthalimide est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 10 g d'anhydride 4-*tert*-butyl-phthalique et de $4,9 \text{ cm}^3$ d'isobutylamine dans 100 cm^3 de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 75°C pendant 10 minutes puis on ajoute une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique et le mélange est chauffé à une température voisine de 140°C
- 10 pendant 3 heures. Après refroidissement à une température voisine de 60°C , le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est repris dans un mélange de 50 cm^3 d'eau et 30 cm^3 d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 200 cm^3 de dichlorométhane. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 50 cm^3 de saumure,
- 15 séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C . Le résidu est séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C . On obtient ainsi 10,4 g 4-*tert*-butyl-N-isobutyl-phthalimide, sous forme d'une huile visqueuse jaune. ($R_f = 0,75$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate
- 20 d'éthyle (75/25 en volumes)).

Exemple 11 :

N-[(5-*tert*-Butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

- La N-[(5-*tert*-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 9 à partir de 10 cm^3 d'éthanol absolu, de
- 25 0,19 g de sodium, de 0,80 g de chlorure de guanidinium et de 1,81 g de (5-*tert*-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle dans 10 cm^3 d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 18 heures, puis il est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une

température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans un mélange de 10 cm³ d'eau et 30 cm³ d'éther diéthylique puis agité à une température voisine de 0°C pendant 1 heures. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec 2 fois 10 cm³ d'eau glacée puis séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C . On obtient ainsi 1,1 g de N-[(5-*tert*-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'une poudre blanche fondant à 262-263°C. Le (5-*tert*-butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle est décrit dans l'exemple 10. (Analyse C₁₉ H₂₈ N₄ O₂ % calculé C : 66,25, H : 8,19, N : 16,27, O : 9,29 % trouvé C : 66,13, H : 8,50, N : 16,12).

10 Exemple 12 :

N-[(5-Chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et N-[(6-Chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La N-[(5-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et la N-[(6-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine sont préparées comme décrit dans l'exemple 9 à partir de 20 cm³ d'éthanol absolu, de 0,35 g de sodium, de 1.46 g de chlorure de guanidinium et de 3,1 g de (5-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle et de (6-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle dans 15 cm³ d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 18 heures, puis il est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans un mélange de 15 cm³ d'eau et 45 cm³ d'éther diéthylique puis agité à une température voisine de 0°C pendant 4 heures. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec 2 fois 20 cm³ d'eau glacée puis séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C . On obtient ainsi 1 g de N-[(5-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et N-[(6-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'une poudre blanche. (Analyse C₁₅ H₁₉ Cl N₄ O₂ % calculé C : 55,81, H : 5,93, Cl : 10,98, N : 17,36, O : 9,91 % trouvé C : 55,67, H : 6,18, Cl : 11,32, N : 17,05). Spectre de masse: DCI : m/z 323 (M+H)⁺.

(5-Chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle et (6-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

Le (5-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle et le (6-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle sont préparés
5 comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 4 g d'hydrure de sodium à 60% dans 200 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane, 20,3 cm³ de triéthylphosphonoacétate et 12 g de 5-chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et de 6-chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel
10 est traité avec 200 cm³ d'eau puis 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 100 cm³ de saumure, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression
15 d'argon (60 kPa), sur une cartouche de gel de silice (granulométrie 32-63 µm), en éluant par des mélanges successifs de cyclohexane/acétate d'éthyle (90/10 puis 80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,1 g de (5-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle et
20 de (6-chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle, sous forme d'une huile jaune visqueuse. (R_f = 0,34, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)).

5-Chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et 6-chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

25 La 5-chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et la 6-chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one sont préparées comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 12 g de 4-chloro-N-isobutyl-phthalimide dans 100 cm³ de méthanol et de 3 g de borohydrure de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures, puis il est refroidi à une

température voisine de 0°C et on ajoute au goutte à goutte de 100 cm³ d'eau distillée. Le méthanol est ensuite évaporé en partie sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. La phase aqueuse est extraite 2 fois avec 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 50 cm³ de saumure, 5 séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 12 g de 5-chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et de 6-chloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one, sous forme d'une poudre blanche (Rf = 0,15, 10 chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)).

4-Chloro-N-isobutyl-phthalimide

Le 4-chloro-N-isobutyl-phthalimide est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 10 g d'anhydride 4-chloro-phthalique, de 5,4 cm³ d'isobutylamine et d'une 15 quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans 100 cm³ de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 140°C pendant 16 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est repris dans 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et la 20 phase aqueuse est extraite 2 fois avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 50 cm³ de saumure, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 12 g de 4-chloro-N-isobutyl-phthalimide, sous forme d'une poudre blanche. (Rf = 0,85, 25 chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)).

Exemple 13 :

N-[(5-Bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et N-[(6-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La N-[(5-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et la N-[(6-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine sont préparées comme décrit dans l'exemple 9 à partir de 30 cm³ d'éthanol absolu, de 0,36 g de sodium, de 1.5 g de chlorure de guanidinium et de 3,7 g de (5-bromo-2-
5 isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle et de (6-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle dans 20 cm³ d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 16 heures puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans un mélange de 100 cm³ d'eau et 200 cm³ d'acétate
10 d'éthyle. La phase organique est lavée par 100 cm³ d'eau puis par 150 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. Cette phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi un solide blanc qui est ensuite repris et agité dans un mélange de 15 cm³ d'eau et 50 cm³ de diéthyléther pendant 1.5 heures à une
15 température voisine de 20°C. Le solide blanc ainsi obtenu est filtré, lavé par 2 fois 50 cm³ de diéthyléther et séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 Pa) à une température voisine de 35°C. On obtient ainsi 0,92 g de N-[(5-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et de N-[(6-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'une poudre
20 blanche. (Analyse C15 H19 Br N4 O2 % calculé C : 49,06, H : 5,21, Br : 21,76, N : 15,26, O : 8,71 % trouvé C : 48,97, H : 5,34, Cl : 14,72, N : 21,52). Spectre de masse: EI : m/z 366 (M⁺), m/z 279, m/z 86 (pic de base).

(5-Bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle et (6-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle :

25 Le (5-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle et le (6-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle sont préparés comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 5,0 g d'hydrure de sodium à 60% dans 250 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane, 24,8 cm³ de triéthylphosphonoacétate et 23,7 g de 5-bromo-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et de 6-bromo-3-
30 hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. Le mélange est chauffé à reflux

pendant 4 heures puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est traité avec 300 cm³ d'eau puis le mélange est extrait par 3 fois 250 cm³ de diéthyléther. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 300 cm³ de saumure saturée, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (80 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 32-63 µm), en éluant par des mélanges successifs de cyclohexane/acétate d'éthyle (95/5 en volumes), de cyclohexane/méthanol (90/10) et de cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,72 g de (5-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle et de (6-bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle, sous forme d'une huile incolore. (Rf = 0,70, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

5-Bromo-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et 6-bromo-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

La 5-bromo-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et la 6-bromo-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one sont préparées comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 23,6 g de 4-bromo-N-isobutyl-phthalimide dans 200 cm³ de méthanol et de 4,5 g de borohydrure de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 16 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 0°C et on ajoute au goutte à goutte de 175 cm³ d'eau distillée. Le méthanol est ensuite évaporé en partie sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 23,7 g de 5-bromo-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et de 6-bromo-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one, sous forme d'une poudre blanche (Rf = 0,79,

chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

4-Bromo-N-isobutyl-phthalimide

Le 4-bromo-N-isobutyl-phthalimide est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à
5 partir de 20 g d'anhydride 4-bromo-phthalique, de 9,2 cm³ d'isobutylamine et d'une
quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans 200 cm³ de toluène. Le
mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 140°C pendant 6
heures, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel
est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C,
10 puis le résidu est repris dans 350 cm³ d'acétate d'éthyle et 300 cm³ d'une solution
saturée d'hydrogencarbonate de sodium. La phase aqueuse est décantée puis extraite
2 fois avec 350 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques réunis sont lavés avec
300 cm³ de saumure saturée, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés
à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient
15 ainsi 23,6 g de 4-bromo-N-isobutyl-phthalimide, sous forme d'une poudre blanche
(Rf = 0,91, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant :
cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

Exemple 14 :

N-[(5-Trifluorométhyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-
20 guanidine

La N-[(5-trifluorométhyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-
guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 9 à partir de 10 cm³ d'éthanol
absolu, de 0,19 g de sodium, de 0,78 g de chlorure de guanidinium et de 1,86 g de (5-
trifluorométhyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle dans
25 10 cm³ d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de
20°C pendant 16 heures, puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une
température voisine de 40°C. Le résidu est ensuite repris dans un mélange de 5 cm³
d'eau et 15 cm³ de diéthyléther puis reconcentré à sec dans les mêmes conditions. Le

résidu est repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée par 2 fois 60 cm³ d'une solution aqueuse de soude 1N puis par 2 fois 60 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 4N. Les extraits aqueux acides sont réunis, traités par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 30% jusqu'à un pH de 14, puis extraits par 5 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le solide jaune ainsi obtenu est repris dans 20 cm³ de diéthyléther, agité à une température voisine de 20°C pendant 1 heure puis filtré. Le solide est lavé par 2 fois 10 20 cm³ de diéthyléther puis séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 Pa) à une température voisine de 35°C. On obtient ainsi 0,34 g de N-[(5-trifluorométhyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine sous forme d'une poudre jaune fondant à 224°C. (Analyse C16 H19 F3 N4 O2 % calculé C : 53,93, H : 5,37, F : 15,99, N : 15,72, O : 8,98 % trouvé C : 53,95, H : 5,15, F : 15,00, N : 15,59).

15 Exemple 15 :

N-[(6-Trifluorométhyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La N-[(6-trifluorométhyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 9 à partir de 10 cm³ d'éthanol absolu, de 0,13 g de sodium, de 0,52 g de chlorure de guanidinium et de 1,25 g de (6-trifluorométhyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle dans 20 10 cm³ d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 16 heures, puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est ensuite repris par un mélange de 5 cm³ 25 d'eau et 15 cm³ de diéthyléther puis reconcentré à sec dans les mêmes conditions. Le résidu est repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée par 2 fois 50 cm³ d'une solution aqueuse de soude 1N puis par 30 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 4N. La phase aqueuse acide est traitée avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 30% jusqu'à un pH de 14, puis extraite

par 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis et lavés par une solution saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le solide blanc ainsi obtenu est repris dans 20 cm³ de diéthyléther et agité à une

5 température voisine de 20°C, puis filtré. Le solide est séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 0,099 g de N-[(6-trifluorométhyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 154°C. Spectre de masse: EI: m/z 356 (M⁺), m/z 269, m/z 200, m/z 86 (pic de base).

10 (5-Trifluométhyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle et (6-trifluométhyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

Le (5-trifluométhyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle et le (6-trifluométhyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle sont préparés comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 1,32 g d'hydrure de sodium à

15 60% dans 120 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane, 6,57 cm³ de triéthylphosphonoacétate et 12,07 g de 5-trifluométhyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et de 6-trifluométhyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. Le mélange est chauffé à reflux pendant 24 heures puis refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite traité avec 150 cm³ d'eau puis le mélange est

20 extrait par 3 fois 250 cm³ de diéthyléther. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 150 cm³ de saumure saturée, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Un mélange de 2,3 g du résidu est injecté sur une colonne de 8 cm de diamètre contenant 1,2 kg de phase stationnaire chirale Whelk OI,SS. L'élution est réalisée avec une

25 phase mobile composée d'un mélange de dichlorométhane, d'éthanol et d'heptane dans les proportions 14,5/ 0,5/ 85 v/v. Deux injections supplémentaires de 2,7 g et 3 g sont réalisées dans des conditions identiques. Les fractions contenant le premier régioisomère sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,86 g de (5-trifluométhyl-2-isobutyl-

30 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle sous forme d'un solide blanc

(Rf = 0,64, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)). Les fractions contenant le deuxième régioisomère sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (1 kPa) à une température voisine de 40°C pour donner 2,79 g d'un solide blanc. Ce produit
5 est repurifié par chromatographie sous pression d'argon (80 kPa), sur une cartouche de gel de silice (granulométrie 32-63 µm), en éluant par un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,25 g de (6-trifluométhyl-2-isobutyl-
10 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle, sous forme d'une huile incolore visqueuse (Rf = 0,46, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)).

5-Trifluométhyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et 6-trifluométhyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

15 La 5-trifluométhyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et la 6-trifluométhyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one sont préparées comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 14,9 g de 4-trifluorométhyl-N-isobutylphthalimide dans 300 cm³ de méthanol et de 2,96 g de borohydrure de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 16 heures,
20 puis refroidi à une température voisine de 0°C et on ajoute au goutte à goutte de 100 cm³ d'eau distillée. Le méthanol est ensuite évaporé en partie sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 300 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis
25 concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 12,07 g de 5-trifluorométhyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et de 6-trifluorométhyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one, sous forme d'une poudre blanche. (Rf = 0,64, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

4-Trifluorométhyl-N-isobutyl-phthalimide

Le 4-trifluorométhyl-N-isobutyl-phthalimide est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 14,8 g d'anhydride 4-trifluorométhyl-phthalique, de 7,2 cm³ d'isobutylamine et d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans 160 cm³ de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 140°C pendant 5 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et le résidu est repris dans 250 cm³ d'acétate d'éthyle et 200 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est décantée puis extraite 2 fois avec 250 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec de la saumure saturée, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 14,9 g de 4-trifluorométhyl-N-isobutyl-phthalimide, sous forme d'une poudre jaune (Rf = 0,59, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)).

L' anhydride 4-trifluorométhyl-phthalique peut être préparé par adaptation ou application de la méthode décrite par Cavalleri et coll., *J. Med. Chem.*, 13(1), 148-149, (1970).

Exemple 16 :

20 N-[(5-Isopropoxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La N-[(5-isopropoxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 9 à partir de 20 cm³ d'éthanol absolu, de 0,086g de sodium, de 0,36 g de chlorure de guanidinium et de 0,42 g de (5-isopropoxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 18 heures, puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est ensuite repris par 50 cm³ d'acétate d'éthyle et la phase organique est

lavée 2 fois avec 30 cm³ d'une solution aqueuse de soude 1N puis 2 fois par 50 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse acide est traitée avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 30% jusqu'à un pH de 14, puis extraite par 3 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 50 cm³ de saumure saturée, séchés sur sulfate de magnésium et concentrés sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est trituré avec du diéthyléther puis filtré et séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 Pa) à une température voisine de 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 0,0175 g de N-[(5-isopropoxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine sous forme d'une poudre blanche fondant à 208°C. R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,75 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; 0,90 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; 1,30 (mt : 6H) ; 2,01 (mt : 1H) ; 2,40 (dd, J = 15 et 6,5 Hz : 1H) ; 2,65 (dd, J = 15 et 6,5 Hz : 1H) ; 3,00 (dd, J = 13,5 et 5,5 Hz : 1H) ; 3,53 (dd, J = 13,5 et 10 Hz : 1H) ; 4,68 (mt : 1H) ; 4,96 (t large, J = 6,5 Hz : 1H) ; de 6,40 à 7,10 (mf étalé : 2H) ; 6,98 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; 7,09 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,54 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; de 7,60 à 8,20 (mf étalé : 2H).

(5-Isopropoxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

Le (5-isopropoxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,149 g d'hydrure de sodium à 60% dans 20 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane, 1,23 cm³ de triéthylphosphonoacétate et 1,08 g de 5-isopropoxy-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. Le mélange est chauffé à reflux pendant 5 heures puis refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est traité avec 100 cm³ d'eau puis le mélange est extrait par 3 fois 100 cm³ de diéthyléther. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 100 cm³ de saumure saturée, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (80 kPa), sur une cartouche de gel de silice (granulométrie 32-63 μm), en éluant par un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle (90/10 en volumes) puis par un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit

attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,42 g de (5-isopropoxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle sous forme d'une huile incolore. (Rf = 0,57, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant :
5 cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

5-Isopropoxy-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

La 5-isopropoxy-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 1,16 g de N-isobutyl-4-isopropoxy-phthalimide dans 20 cm³ de méthanol et de 0,24 g de borohydrure de potassium. Le
10 mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 17 heures, puis refroidi à une température voisine de 0°C et on ajoute au goutte à goutte de 30 cm³ d'eau distillée. Le méthanol est ensuite évaporé en partie sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et 50 cm³ d'eau sont additionnés. La phase aqueuse est extraite 3 fois avec 70 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques
15 sont réunis, lavés par 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,08 g de 5-isopropoxy-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one sous forme d'une huile incolore visqueuse. (Rf = 0,50, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant :
20 cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

N-Isobutyl-4-isopropoxy-phthalimide

Un mélange de 1 g de 4-hydroxy-N-isobutyl-phthalimide, 0,85 cm³ de 2-bromopropane, 1,38 g de carbonate de potassium dans 5 cm³ de diméthylformamide est porté sous agitation à une température voisine de 60°C pendant 17 heures. Le
25 mélange réactionnel est ensuite refroidi à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris par 70 cm³ d'eau, puis extrait 3 fois par 75 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par une solution saturée de chlorure de sodium, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression

réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 1,16 g de N-isobutyl-4-isopropoxy-phthalimide sous forme d'un solide blanc. (Rf = 0,50, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)).

5 4-Hydroxy-N-isobutyl-phthalimide

Le 4-hydroxy-N-isobutyl-phthalimide est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 7,26 g d'anhydride 4-acétoxy-phthalique, de 7,35 cm³ d'isobutylamine et d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans 75 cm³ de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 140°C pendant 4
10 heures, puis refroidi à une température voisine de 40°C et concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est repris dans 175 cm³ d'acétate d'éthyle et 150 cm³ d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est décantée puis extraite 2 fois avec 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques
15 sont réunis, lavés avec 200 cm³ de saumure saturée, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris et agité dans 100 cm³ de cyclohexane à une température voisine de 20°C pendant 1,5 heures puis filtré. Le solide est séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On
20 obtient ainsi 4,0 g de 4-hydroxy-N-isobutyl-phthalimide sous forme d'un solide blanc (Rf = 0,25, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)).

L' anhydride 4-acétoxy-phthalique peut être préparé par adaptation ou application de la méthode décrite par J. Sah, *J. Med. Chem.*, 42 (16), 3014-3017, (1999) et N. J. Hinde, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 5, 1249-125, (1998).

25 Exemple 17 :

N-[(7-Fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La N-[(7-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 1,29 g de *tert*-butylate de potassium, de 1,32 g de chlorure de guanidinium et de 0,67 g de (7-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures, puis il est filtré. Le filtrat est repris avec 40 cm³ d'eau et 60 cm³ d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite avec 2 fois 60 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de sodium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite (0,6 kPa) à une température voisine de 55°C.

Le résidu d'évaporation est repris dans l'éther diéthylique et reconcentré à sec dans les mêmes conditions, puis repris dans l'eau et reconcentré à sec dans les mêmes conditions. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm), en éluant par un mélange de dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. Le résidu est repris dans de l'éther diisopropylique, trituré, filtré puis séché. On obtient ainsi 0,15 g N-[(7-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 205°C. R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,74 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; 0,89 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; 2,06 (mt : 1H) ; 2,38 (dd, J = 15 et 7,5 Hz : 1H) ; 2,90 (dd, J = 15 et 4,5 Hz : 1H) ; 3,04 (dd, J = 13,5 et 4,5 Hz : 1H) ; 3,56 (dd, J = 13,5 et 10 Hz : 1H) ; 5,23 (dd, J = 7,5 et 4,5 Hz : 1H) ; de 6,20 à 7,00 (mf étalé : 2H) ; de 7,35 à 7,60 (mt : 3H) ; de 7,50 à 8,20 (mf étalé : 2H).

(7-Fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

Le (7-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,2 g d'hydrure de sodium à 60% dans 15 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane, 1,1 cm³ de triéthylphosphonoacétate et 0,8 g de 4-fluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. Le produit brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant par un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle

(80/20 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 0,44 g de (7-fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle, sous forme d'une huile jaune. (Rf = 0,59, chromatographie sur
5 couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

4-Fluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

La 4-fluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 3,9 g de 3-fluoro-N-isobutyl-phthalimide dans 20
10 cm³ de méthanol et de 0,95 g de borhydrure de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 19 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 0°C et on ajoute au goutte à goutte de l'eau distillée. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'eau froide puis séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 3,5 g de
15 4-fluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one, sous forme d'une poudre blanche collante. (Rf = 0,36, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (60/40 en volumes)).

3-Fluoro-N-isobutyl-phthalimide

Le 3-fluoro-N-isobutyl-phthalimide est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 3,4 g d'anhydride 3-fluoro-phthalique, de 2,0 cm³ d'isobutylamine et d'une
20 quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans 20 cm³ de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 140°C pendant 3 heures. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est repris dans
25 du dichlorométhane et lavé avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 4,0 g de 3-fluoro-N-isobutyl-

phthalimide, sous forme d'une poudre blanc cassé. ($R_f = 0,73$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : dichlorométhane).

Exemple 18 :

N-[(5,6-Dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

- 5 A 4,0 cm³ d'éthanol absolu sous atmosphère inerte on ajoute 0,04 g de sodium. Après disparition totale du sodium, on ajoute 0,16 g de chlorure de guanidinium. Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C pendant 45 minutes, puis il est filtré. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est dilué dans 10 cm³ de tétrahydrofurane, puis on ajoute une solution du chlorure de (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl préparé ci-dessous dans 5 cm³
- 10 de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 16 heures, puis il est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle puis
- 15 lavé 2 fois avec 50 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Les extraits aqueux sont réunis puis le pH est ajusté à 14 par ajout d'une solution de soude à 30% et le mélange est extrait 3 fois avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 100 cm³ de saumure saturée, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine
- 20 de 40°C. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle puis reconcentré à sec dans les mêmes conditions. Le résidu est repris dans 20 cm³ d'éther diéthylique, trituré puis filtré. Le solide est séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 Pa) à une température voisine de 35°C. On obtient ainsi 0,04 g de N-[(5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'une poudre
- 25 blanc cassé fondant à 154°C. Spectre de masse: DCI : m/z 357 (M+H)⁺.

Chlorure de (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl

A une solution de 0,36 g d'acide (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétique dans 10 cm³ de dichlorométhane sous atmosphère inerte on

ajoute au goutte à goutte 0,72 g de chlorure d'oxalyle. Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C pendant 3 heures, puis il est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi le chlorure de (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl brut sous forme d'une huile verte visqueuse qui est directement utilisé ci-dessus.

Acide (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétique

A 5 cm³ d'éthanol absolu sous atmosphère inerte on ajoute 0,09 g de sodium. Après disparition totale du sodium, on ajoute 0,04 g de chlorure de guanidinium. Le mélange réactionnel est agité sous atmosphère inerte à une température voisine de 20°C pendant 1,5 heures, puis on ajoute une solution de 0,93 g de (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle dans 10 cm³ d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 18 heures, puis il est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans un mélange de 5 cm³ d'eau et 15 cm³ d'éther diéthylique puis agité à une température voisine de 20°C pendant 1 heure. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle puis filtré. Le filtrat est purifié par chromatographie sous pression d'argon (80 kPa), sur une cartouche de gel de silice (granulométrie 32-63 µm), en éluant par un mélange de dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans l'éther diéthylique, trituré puis filtré. Le solide est séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 Pa) à une température voisine de 35°C puis redissous dans 70 cm³ d'acétate d'éthyle et traité avec 50 cm³ d'une solution aqueuse de soude 1N. Après décantation, la phase organique est lavée avec 50 cm³ d'une solution aqueuse de soude 1N. Les extraits aqueux sont réunis puis traités avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 5N jusqu'à pH 1. Après extraction avec 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle, les extraits organiques sont réunis, lavés avec 100 cm³ de saumure saturée, séchés sur sulfate de

magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,36 g d'acide (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétique, sous forme d'un solide jaune. (Rf = 0,33, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant :
5 dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)).

(5,6-Dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

Le (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,75 g d'hydrure de sodium à 60% dans 45 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane, 3,71 cm³ de triéthylphosphonoacétate et 3,42 g
10 de 5,6-dichloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. Le mélange est chauffé à reflux pendant 5,5 heures puis il est refroidi à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est traité avec 75 cm³ d'eau puis 100 cm³ d'éther diéthylique. Après décantation, la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 100 cm³ d'éther diéthylique. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 100 cm³
15 de saumure saturée, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (80 kPa), sur une cartouche de gel de silice (granulométrie 32-63 µm), en éluant par des mélanges successifs de cyclohexane/acétate d'éthyle (90/10 puis 80/20 en volumes). Les fractions contenant
20 le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,93 g de (5,6-dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle sous forme d'un solide blanc (Rf = 0,74, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

25 5,6-Dichloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

La 5,6-dichloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 3,78 g de 4,5-dichloro-N-isobutyl-phthalimide dans 75 cm³ de méthanol et de 0,75 g de borhydrure de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 16 heures,

puis il est refroidi à une température voisine de 0°C et on ajoute au goutte à goutte de l'eau distillée. Le méthanol est ensuite évaporé en partie sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C, puis on rajoute 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 75 cm³ d'acétate d'éthyle. Les
 5 extraits organiques sont réunis, lavés avec 150 cm³ de saumure, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 3,42 g de 5,6-dichloro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one sous forme d'un solide blanc cassé. (Rf = 0,69, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate
 10 d'éthyle (50/50 en volumes)).

4,5-Dichloro-N-isobutyl-phthalimide

Le 4,5-dichloro-N-isobutyl-phthalimide peut être préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 10 g d'anhydride 4,5-dichloro-phthalique et de 4,6 cm³ d'isobutylamine dans 100 cm³ de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé à une
 15 température voisine de 140°C pendant 10 minutes puis on ajoute une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique et le mélange est chauffé à une température voisine de 140°C pendant 4 heures. Après refroidissement à une température voisine de 40°C, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est repris dans 250 cm³ d'une solution aqueuse saturée de
 20 bicarbonate de sodium et le mélange est extrait 3 fois avec 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés avec 200 cm³ de saumure saturée, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 2,8 g de
 25 4,5-dichloro-N-isobutyl-phthalimide, sous forme d'un solide beige (Rf = 0,80, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

Exemple 19 :

N-[(4,7-Difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La N-[(4,7-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 2,68 g de *tert*-butylate de potassium, de 2,74 g de chlorure de guanidinium et de 1,49 g de (4,7-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures, puis il est filtré. Le filtrat est repris avec 80 cm³ d'eau et 120 cm³ d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 120 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite (0,6 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 µm), en éluant par des mélanges successifs de dichlorométhane/méthanol (95/5 puis 90/10 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 35°C. Le résidu est repris dans de l'éther diéthylique, trituré, filtré puis séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 0,16 g de N-[(4,7-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 212°C. Spectre de masse: DCI : m/z 325 (M+H)⁺, m/z 263 (pic de base).

20 (4,7-Difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

Le (4,7-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,6 g d'hydrure de sodium à 60% dans 35 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane, 3,1 cm³ de triéthylphosphonoacétate et 2,5 g de 4,7-difluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. Le produit brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon (60 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 40-63 µm), en éluant par des mélanges successifs de cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20 puis 70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 1,49 g (4,7-difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle impur, sous forme d'une huile jaune

foncé qui est utilisée directement à l'étape suivante. ($R_f = 0,27$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)).

4,7-Difluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

- 5 La 4,7-difluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 6,41 g de 3,6-difluoro-N-isobutyl-phthalimide dans 70 cm³ de méthanol et de 1,44 g de borhydrure de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 3 heures, puis il est refroidi à une température voisine de 0°C et on ajoute au goutte à goutte 45 cm³ d'eau distillée.
- 10 Le méthanol est ensuite évaporé en partie sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C, puis on rajoute 80 cm³ de dichlorométhane. Après décantation, la phase aqueuse est extraite 2 fois avec 80 cm³ de dichlorométhane. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 30°C.
- 15 Le résidu est séché dans un dessiccateur sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 20°C. On obtient ainsi 5,68 g de 4,7-difluoro-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one, sous forme d'un solide jaune fondant à 129,5°C. ($R_f = 0,48$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

20 3,6-Difluoro-N-isobutyl-phthalimide

- Le 3,6-difluoro-N-isobutyl-phthalimide est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 5,0 g d'anhydride 3,6-difluoro-phthalique, de 2,7 cm³ d'isobutylamine et d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans 50 cm³ de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement à
- 25 une température voisine de 20°C, le mélange réactionnel est filtré puis concentré à sec sous pression réduite (2 kPa). Le résidu est repris dans 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et lavé 3 fois avec 80 cm³ de dichlorométhane. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés puis concentrés à sec sous pression réduite (2 kPa) à une

température voisine de 40°C. On obtient ainsi 6,41 g de 3,6-difluoro-N-isobutyl-phthalimide, sous forme d'un solide jaune pâle. (Rf = 0,74, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

5 Exemple 20 :

N-[(4-Méthyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La N-[(4-méthyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 0,68 g de *tert*-butylate de potassium, de 0,58 g de chlorure de guanidinium et de 0,36 g de (4-méthyl-2-
10 isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures, puis on ajoute 20 cm³ d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis puis concentrés à sec sous pression réduite (0,5 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans le dichlorométhane puis
15 reconcentré dans les mêmes conditions. Le résidu est repris dans l'eau, trituré et filtré, puis repris dans le dichlorométhane, trituré et filtré. Le solide est ensuite séché dans un dessiccateur. On obtient ainsi 0,21 g N-[(4-méthyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine, sous forme d'une poudre blanche fondant à 270-272 °C (décomposition). R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,76 (d, J = 7 Hz : 3H) ; 0,91 (d, J = 7 Hz : 3H) ; 2,03 (mt : 1H) ; 2,42 (dd, J = 15,5 et 6,5 Hz : 1H) ; 2,60 (dd, J = 15,5 et 6,5 Hz : 1H) ; 2,62 (s : 3H) ; 3,00 (dd, J = 14 et 5,5 Hz : 1H) ; 3,56 (dd, J = 14 et 10 Hz : 1H) ; 4,98 (t, J = 6,5 Hz : 1H) ; de 6,40 à 7,10 (mf étalé : 2H) ; 7,21 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,36 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 7,42 (t, J = 7,5 Hz : 1H) ; de 7,50 à 8,30 (mf étalé : 2H).

25 (4-Méthyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle

Le (4-méthyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 0,23 g d'hydrure de sodium à 60% dans 15 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane, 1,1 cm³ de triéthylphosphonoacétate et 0,63 g

de 7-méthyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one. Le produit brut est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 μm), en éluant par un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et
5 concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,36 g de (4-méthyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétate d'éthyle, sous forme d'une huile incolore.

4-Méthyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et 7-méthyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

10 La 4-méthyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et la 7-méthyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one sont préparées comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 5,4 g de N-isobutyl-3-méthyl-phthalimide dans 20 cm^3 de méthanol et de 1,4 g de borhydrure de potassium. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 65 heures, puis il est refroidi à une
15 température voisine de 0°C et on ajoute au goutte à goutte 10 cm^3 d'eau distillée. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C et le résidu est repris successivement dans l'éther diéthylique puis dans le dichlorométhane. Le précipité obtenu est filtré, puis le filtrat est concentré à sec sous
20 pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est purifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 μm), en éluant par un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes). Les fractions contenant chaque produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Les fractions contenant un mélange des deux produits attendus sont réunies et
25 concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repurifié par chromatographie sous pression d'argon (50 kPa), sur une colonne de gel de silice (granulométrie 15-40 μm), en éluant par un mélange de cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20 en volumes). Les fractions contenant chaque produit attendu sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (2 kPa) à une
30 température voisine de 40°C. On obtient ainsi 0,74 g de 7-méthyl-3-hydroxy-2-

isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one sous forme d'une poudre blanche ($R_f = 0,54$, chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)) et 0,89 g de 4-méthyl-3-hydroxy-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one, sous forme d'un solide cotoneux blanc ($R_f = 0,40$,
 5 chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)).

N-Isobutyl-3-méthyl-phthalimide

Le N-isobutyl-3-méthyl-phthalimide est préparé comme décrit dans l'exemple 2 à partir de 5,0 g d'anhydride 3-méthyl-phthalique, de 3,0 cm³ d'isobutylamine et d'une
 10 quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans 50 cm³ de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé à une température voisine de 140°C pendant 2,5 heures, puis agité à une température voisine de 20°C pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. Le résidu est repris dans du dichlorométhane et lavé 2 fois avec une
 15 solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (2 kPa) à une température voisine de 40°C. On obtient ainsi 6,0 g de N-isobutyl-3-méthyl-phthalimide, sous forme d'une huile couleur caramel, $R_f = 0,76$ (chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : dichlorométhane).

20 Exemple 21:

N-[(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La N-[(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-
 guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 9. On obtient ainsi une poudre
 blanche amorphe, $R_f = 0,10$ (chromatographie sur couche mince de gel de silice,
 25 éluant : acétate d'éthyle/ méthanol (5:1 en volumes)). Spectre de masse: ES^+ : m/z 315.

Exemple 22:

N-[(5-Chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et N-[(6-Chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

5 La N-[(5-chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et la N-[(6-chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine sont préparées sous forme de mélange de deux régioisomères comme décrit dans l'exemple 9. On obtient ainsi une poudre blanche amorphe, Rf = 0,20 (chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle/ méthanol (5:1 en volumes)). Spectre de masse: ES⁺ : m/z 349.

10 Exemple 23:

N-[(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

15 La N-[(3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 9. On obtient ainsi une poudre blanche amorphe, Rf = 0,23 (chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle/ méthanol (5:1 en volumes)). Spectre de masse: ES⁺ : m/z 384.

Exemple 24:

20 N-[(5-Chloro-2-cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et N-[(6-Chloro-2-cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

25 La N-[(5-chloro-2-cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et la N-[(6-chloro-2-cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine sont préparées sous forme de mélange de deux régioisomères comme décrit dans l'exemple 8, Rf = 0,09 (chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle/ méthanol (5:1 en volumes)). Spectre de masse: ES⁺ : m/z 321.

Exemple 25:

N-[(2-Cyclopropylméthyl-3-oxo-5-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et N-[(2-Cyclopropylméthyl-3-oxo-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

- 5 La N-[(2-cyclopropylméthyl-3-oxo-5-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et la N-[(2-cyclopropylméthyl-3-oxo-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine sont préparées sous forme de mélange de deux régioisomères comme décrit dans l'exemple 8, Rf = 0,11 (chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle/ méthanol (5:1 en volumes)). Spectre de masse: ES⁺ : m/z 355.
- 10

Exemple 26:

N-[(5-Chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et N-[(6-Chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

- 15 La N-[(5-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et la N-[(6-chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine sont préparées sous forme de mélange de deux régioisomères comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 4-chloro-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-phthalimide, Rf = 0,12 (chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle/ méthanol (5:1 en volumes)). Spectre de masse: ES⁺ : m/z 363.
- 20

4-Chloro-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-phthalimide

- Un mélange de 5,0 g d'acide 4-chloro-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-phthalamique et de 30 mg d'acide *para*-toluènesulfonique dans 100 cm³ de toluène est chauffé à reflux sous agitation pendant 7 heures. Le mélange réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 4,2 g de 5-chloro-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-
- 25

phthalimide, $R_f = 0,5$ (chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : diisopropyl éther). Spectre de masse: DCI : m/z 278.

Acide 4-chloro-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-phthalamique

- 5 A un mélange de 7,5 g de 4-chloro-phthalimide et de 4,6 g de carbonate de potassium dans 40 cm³ de diméthylformamide à une température voisine de 110°C et sous agitation, sont ajoutés au goutte à goutte 3,6 g de 1,1,1-trifluoro-3-iodo-propane. Après 11 heures d'agitation à une température voisine de 120°C, le mélange réactionnel est refroidi à une température voisine de 20°C puis versé dans 200 cm³ d'eau. Le mélange est acidifié avec une solution aqueuse diluée d'acide chlorhydrique
- 10 jusqu'à un pH d'environ 3, puis il est extrait trois fois avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec. On obtient ainsi 5,0 g d'acide 4-chloro-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-phthalamique, $R_f = 0,12$ (chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle).

4-Chloro-phthalimide

- 15 Une solution de 10,0 g d'anhydride 4-chloro-phthalique dans 24,6 g de formamide est chauffée à une température voisine de 120°C sous agitation pendant 3 heures, puis elle est refroidie à une température voisine de 20°C et versée dans 100 cm³ d'eau. Après 30 minutes d'agitation, le mélange est filtré puis le précipité est séché sous vide à une température voisine de 60°C. On obtient ainsi 10,4 g de 4-chlorophthalimide
- 20 sous forme d'un solide fondant à 171°C. $R_f = 0,07$ (chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : dichlorométhane).

Exemple 27:

- 25 N-[(3-Oxo-5-trifluorométhyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et N-[(3-Oxo-6-trifluorométhyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La N-[(3-oxo-5-trifluorométhyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et la N-[(3-oxo-6-trifluorométhyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-

dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine sont préparées sous forme de mélange de deux régioisomères comme décrit dans l'exemple 1 à partir de 4-trifluorométhyl-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-phthalimide, $R_f = 0,12$ (chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle/ méthanol (5:1 en volumes)). Spectre de masse: ES^+ : m/z 397.

Le 4-trifluorométhyl-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-phthalimide est préparé de façon analogue au 4-chloro-N-(3,3,3-trifluoropropyl)-phthalimide décrit dans l'exemple 26, à partir d'anhydride 4-trifluorométhyl-phthalique, $R_f = 0,12$, (chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle).

- 10 L' anhydride 4-trifluorométhyl-phthalique peut être préparé par adaptation ou application de la méthode décrite par Cavalleri et coll., *J. Med. Chem.*, 13(1), 148-149, (1970).

Exemple 28:

- 15 N-[(5-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et N-[(6-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

- 20 La N-[(5-chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et la N-[(6-chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine sont préparées sous forme de mélange de deux régioisomères comme décrit dans l'exemple 8, $R_f = 0,11$ (chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle/ méthanol (5:1 en volumes)). Spectre de masse: ES^+ : m/z 377.

Exemple 29:

- 25 N-[(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-5-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine et N-[(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

La N-[(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-5-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoinol-1-yl)-acétyl]-guanidine et la N-[(3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoinol-1-yl)-acétyl]-guanidine_sont préparées sous forme de mélange de deux régioisomères comme décrit dans l'exemple 27 à partir de 4-trifluorométhyl-
5 N-(4,4,4-trifluorobutyl)-phthalimide, $R_f = 0,12$ (chromatographie sur couche mince de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle/ méthanol (5:1 en volumes)). Spectre de masse: ES^+ : m/z 411.

Exemple 30:

N-[2-(3-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoinol-1-yl)-propionyl]-guanidine

10 On dissout 3,75 g (39,2 mmol) de chlorure de guanidinium dans 20 cm³ de diméthylformamide et on ajoute 3,96 g (35,3 mmol) de *tert*-butylate de potassium. On agite pendant 45 minutes à une température voisine de 20°C, puis on ajoute au goutte à goutte une solution de 1,08 g (3,92 mmol) de 2-méthyl-3-(2-propylcarbamoyl-phényl)-acrylate d'éthyle dans 15 cm³ de diméthylformamide. Après agitation à une
15 température voisine de 20°C pendant environ 16 heures, le solvant est évaporé et le résidu est dissout dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N. Après extraction une seule fois avec du dichlorométhane, la phase aqueuse est basifiée avec de la potasse jusqu'à une valeur de pH égale à 12 et le précipité ainsi obtenu est filtré*. Ce dernier est repris dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N,
20 filtré, puis séché à froid; on obtient ainsi environ 400 mg d'un des deux produits diastéréoisomères (diastéréoisomère A) sous forme de chlorhydrate enrichi dans un rapport d'environ 6:1 (MS(ESI): M+H: 289,1 / R_t : 3,555 min).

*Le premier filtrat obtenu est soumis à une double extraction avec du dichlorométhane. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de sodium
25 puis concentrés. Le résidu est repris dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N, filtré, puis séché à froid. On isole ainsi 77 mg du deuxième diastéréoisomère (diastéréoisomère B) sous forme de chlorhydrate enrichi dans un rapport de 10:1 (MS(ESI): M+H: 289,1 / R_t : 3,544 min).

Le diastéréoisomère A est dédoublé en deux énantiomères par chromatographie CLHP sur une colonne chirale (Chiralpak AD 250 x 4,6) en éluant par un mélange acétonitrile : iso-propanol : n-heptane (50:3:4 en volumes); débit d'écoulement: 1 ml/min. On obtient ainsi l'énantiomère A1: 3,106 min, sous forme de trifluoracétate 5 ($\alpha_D^{20} = -0,073^\circ$ dans le méthanol à 0,1%) et l'énantiomère A2: 3,522 min, sous forme de trifluoracétate, ($\alpha_D^{20} = +0,056^\circ$ dans le méthanol à 0,1%).

2-Méthyl-3-(2-propylcarbamoyl-phényl)-acrylate d'éthyle

A une solution de 1,17 g (5,0 mmol) d'acide 2-(2-éthoxycarbonyl-propén-1-yl)-benzoïque dans 10 cm³ de diméthylformamide, on ajoute à 0 °C une solution de 0,69 10 cm³ (5,0 mmol) de triéthylamine et de 1,64 g (5,0 mmol) de O-[(cyano(éthoxycarbonyl)méthylène)amino]-1,1,3,3-tétraméthyluroni-um-tétrafluoroborate ("TOTU") dans 6 cm³ de diméthylformamide. Après agitation pendant 30 min à 0 °C, puis 30 min à une température voisine de 20°C, on introduit au goutte à goutte cette solution dans une deuxième solution constituée de 296 mg 15 (5,0 mmol) de n-propylamine et de 0,69 cm³ (5,0 mmol) de triéthylamine dans 10 cm³ de diméthylformamide, et on agite encore pendant 6 heures à une température voisine de 20°C. Après avoir laissé la solution reposer une nuit, on élimine le solvant sous vide et on dissout le résidu dans de l'acétate d'éthyle. Après lavage deux fois avec une 20 solution de bicarbonate de sodium puis une fois avec une solution de chlorure de sodium, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis concentrée. On obtient ainsi 1,10 g de 2-méthyl-3-(2-propylcarbamoyl-phényl)-acrylate d'éthyle sous forme d'une huile jaunâtre, que l'on peut faire réagir dans l'étape suivante sans autre purification.

Acide 2-(2-éthoxycarbonyl-propén-1-yl)-benzoïque

25 Un mélange de 5,0 g (33,3 mmol) d'acide 2-formyl-benzoïque et 14,5 g (40,0 mmol) de 2-(triphénylphosphanylidène)-propionate d'éthyle dans 100 cm³ de diméthylformamide est agité à une température voisine de 20°C pendant 1 heure. Après élimination du solvant, le résidu est dissout dans du dichlorométhane puis

extrait deux fois avec une solution de bicarbonate de sodium. Les phases aqueuses sont réunies, lavées avec du dichlorométhane puis acidifiées avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6 N jusqu'à une valeur de pH comprise entre 1 et 2. Après extraction deux fois avec du dichlorométhane, les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées. On obtient ainsi l'acide 2-(2-éthoxycarbonyl-propén-1-yl)-benzoïque, sous forme d'une huile jaune, qui est utilisé directement dans l'étape suivante sans autre purification.

Exemple 31 :

N-[2-(2-Butyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-propionyl]-guanidine

10 La N-[2-(2-butyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-propionyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 30 à partir de 3,63 g (38,0 mmol) de chlorure de guanidinium dans 20 cm³ de diméthylformamide et 3,84 g (34,2 mmol) de *tert*-butylate de potassium. On agite pendant 45 minutes à une température voisine de 20°C, puis on ajoute au goutte à goutte une solution de 1,10 g (3,80 mmol) de 3-(2-
15 butylcarbamoyl-phényl)-2-méthyl-acrylate d'éthyle dans 15 cm³ de diméthylformamide et on agite pendant 3 heures à une température voisine de 20°C. Après avoir laissé la solution reposer une nuit, on élimine le solvant et on dissout le résidu dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N. Après extraction une seule fois avec du dichlorométhane, la phase organique est concentrée puis le résidu
20 est repris dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N, filtré puis séché à froid. On obtient ainsi 1,07 g de N-[2-(2-butyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-propionyl]-guanidine sous forme d'un mélange des diastéréoisomères. Le pH de la phase aqueuse est ajusté à une valeur de 12 avec de la potasse et le précipité ainsi obtenu est filtré*. On reprend le solide ainsi obtenu dans une solution aqueuse d'acide
25 chlorhydrique 2 N et après filtration et séchage à froid on obtient environ 106 mg d'un des deux produits diastéréoisomères (diastéréoisomère A) sous forme de chlorhydrate enrichi dans un rapport de 5:1 (MS(ESI): M+H: 303,1 / R_t: 3,793 min).

* Le premier filtrat obtenu est soumis à une double extraction avec du dichlorométhane. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de sodium

puis concentrés. Le résidu est repris dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N, filtré puis séché à froid; on isole ainsi 38 mg du deuxième diastéréoisomère (diastéréoisomère B) sous forme de chlorhydrate enrichi dans un rapport supérieur à 10:1 (MS(ESI): M+H: 303,1 / R_t: 3,754 min).

- 5 Le diastéréoisomère A est dédoublé en deux énantiomères par chromatographie CLHP sur une colonne chirale (Chiralpak AD 250 x 4,6) en éluant par un mélange acétonitrile : iso-propanol : n-heptane (50:3:4 en volumes) contenant 0,3% de diéthylamine; débit d'écoulement: 1 ml/min. On obtient ainsi l'énantiomère A1: 3,195 min, sous forme de trifluoracétate ($\alpha_D^{20} = -0,064^\circ$ dans le méthanol à 0,2%) et
- 10 l'énantiomère A2: 3,714 min, sous forme de trifluoracétate ($\alpha_D^{20} = +0,084^\circ$ dans le méthanol à 0,2%).

3-(2-Butylcarbamoyl-phényl)-2-méthyl-acrylate d'éthyle

- Le 3-(2-butylcarbamoyl-phényl)-2-méthyl-acrylate d'éthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 30 à partir de 1,17 g (5,0 mmol) d'acide 2-(2-éthoxycarbonyl-propén-
- 15 1-yl)-benzoïque dans 10 cm³ de diméthylformamide, une solution de 0,69 cm³ (5,0 mmol) de triéthylamine, 1,64 g (5,0 mmol) de O-[(cyano(éthoxycarbonyl)méthylène)amino]-1,1,3,3-tétraméthyluronium-tétrafluoroborate ("TOTU") dans 6 cm³ de diméthylformamide et une deuxième
- 20 solution constituée de 366 mg (5,0 mmol) de n-butylamine, 0,69 cm³ (5,0 mmol) de triéthylamine dans 10 cm³ de diméthylformamide. On obtient ainsi 1,13 g de 3-(2-butylcarbamoyl-phényl)-2-méthyl-acrylate d'éthyle sous forme d'une huile jaunâtre, que l'on peut faire réagir dans l'étape suivante sans autre purification.

Exemple 32:

N-[2-(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-propionyl]-guanidine

- 25 La N-[2-(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-propionyl]-guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 30 à partir de 3,73 g (39,0 mmol) de chlorure de guanidinium dans 20 cm³ de diméthylformamide et 3,94 g (35,1 mmol) de *tert*-

butylate de potassium. On agite pendant 45 minutes à une température voisine de 20°C, puis on ajoute au goutte à goutte une solution de 1,13 g (3,90 mmol) de 3-(2-isobutylcarbamoyl-phényl)-2-méthyl-acrylate d'éthyle dans 15 cm³ de diméthylformamide et on agite pendant 3 heures à une température voisine de 20°C.

5 Après avoir laissé la solution reposer une nuit, on élimine le solvant et on dissout le résidu dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N. Après extraction une seule fois avec du dichlorométhane, la phase organique est concentrée puis le résidu est repris dans une solution d'acide chlorhydrique 2 N, filtré puis séché à froid. On obtient ainsi 862 mg de N-[2-(2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-propionyl]-guanidine sous forme d'un mélange des diastéréoisomères. Le pH de la

10 phase aqueuse est ajusté à une valeur de 12 avec de la potasse et le précipité ainsi obtenu est filtré*. On reprend le solide ainsi obtenu dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N et après filtration et séchage à froid on obtient environ 255 mg d'un des deux produits diastéréoisomères (diastéréoisomère A) sous forme de

15 chlorhydrate enrichi dans un rapport de 9:1 (MS(ESI): M+H: 303,1 / R_t: 3,744 min).

* Le premier filtrat obtenu est soumis à une double extraction avec du dichlorométhane. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de sodium puis concentrés. Le résidu est repris dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N, filtré puis séché à froid; on isole ainsi 78 mg du deuxième diastéréoisomère

20 (diastéréoisomère B) sous forme de chlorhydrate enrichi dans un rapport supérieur à 10:1 (MS(ESI): M+H: 303,1 / R_t: 3,710 min).

Le diastéréoisomère A est dédoublé en deux énantiomères par chromatographie CLHP sur une colonne chirale (Chiralpak AD 250 x 4,6) en éluant par un mélange acétonitrile : iso-propanol : n-heptane (50:3:4 en volumes) contenant 0,3% de

25 diéthylamine; débit d'écoulement: 1 ml/min. On obtient ainsi l'énantiomère A1: 3,895 min, sous forme de trifluoracétate ($\alpha_D^{20} = -0,086^\circ$ dans le méthanol à 0,2%) et l'énantiomère A2: 4,437 min, sous forme de trifluoracétate ($\alpha_D^{20} = +0,114^\circ$ dans le méthanol à 0,2%).

3-(2-Isobutylcarbamoyl-phényl)-2-méthyl-acrylate d'éthyle

Le 3-(2-isobutylcarbamoyl-phényl)-2-méthyl-acrylate d'éthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 30 à partir de 1,17 g (5,0 mmol) d'acide 2-(2-éthoxycarbonyl-propén-1-yl)-benzoïque dans 10 cm³ de diméthylformamide, une solution de 0,69 cm³ (5,0 mmol) de triéthylamine, 1,64 g (5,0 mmol) de O-
5 [(cyano(éthoxycarbonyl)méthylèn)amino]-1,1,3,3-tétraméthyluronium-tétrafluoroborate ("TOTU") dans 6 cm³ de diméthylformamide et une deuxième solution constituée de 366 mg (5,0 mmol) d'isobutylamine, 0,69 cm³ (5,0 mmol) de triéthylamine dans 10 cm³ de diméthylformamide. On obtient ainsi 1,15 g de 3-(2-isobutylcarbamoyl-phényl)-2-méthyl-acrylate d'éthyle sous forme d'une huile
10 jaunâtre, que l'on peut faire réagir dans l'étape suivante sans autre purification.

Exemple 33:

N-[2-(2-Hydroxy-éthyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-propionyl]-guanidine

La N-[2-(2-hydroxy-éthyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-propionyl]-
guanidine est préparée comme décrit dans l'exemple 30 à partir de 3,75 g (39,2 mmol)
15 de chlorure de guanidinium dans 20 cm³ de diméthylformamide et 3,96 g (35,3 mmol) de *tert*-butylate de potassium. On agite pendant 45 minutes à une température voisine de 20°C, puis on ajoute au goutte à goutte une solution de 1,09 g (3,92 mmol) de 3-[2-(2-hydroxy-éthylcarbamoyl)-phényl]-2-méthyl-acrylate d'éthyle dans 15 cm³ de diméthylformamide et on agite pendant 3 heures à une température voisine de
20 20°C. Après avoir laissé la solution reposer une nuit, on élimine le solvant et on dissout le résidu dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N. Après extraction une seule fois avec du dichlorométhane, le pH de la phase aqueuse est ajusté à une valeur de 12 avec de la potasse et le précipité ainsi obtenu est filtré*. On reprend le solide ainsi obtenu dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N et
25 après filtration et séchage à froid on obtient environ 207 mg d'un des deux produits diastéréoisomères (diastéréoisomère A) sous forme de chlorhydrate enrichi dans un rapport de 10:1 (MS(ESI): M+H: 291,1 / R_t: 3,186 min).

* Le premier filtrat obtenu est soumis à une double extraction avec du dichlorométhane. Les extraits organiques réunis sont séchés sur sulfate de sodium

puis concentrés. Le résidu est repris dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2 N, filtré puis séché à froid; on isole ainsi 50 mg d'un mélange des deux diastéréoisomères (diastéréoisomères A et B) sous forme de chlorhydrate, dans la proportion 1:1 (MS(ESI): M+H: 291,1 / R_t: 3,710 min).

5 3-[2-(2-Hydroxy-éthylcarbamoyl)-phényl]-2-méthyl-acrylate d'éthyle

Le 3-[2-(2-hydroxy-éthylcarbamoyl)-phényl]-2-méthyl-acrylate d'éthyle est préparé comme décrit dans l'exemple 30 à partir de 1,17 g (5,0 mmol) d'acide 2-(2-éthoxycarbonyl-propén-1-yl)-benzoïque dans 10 cm³ de diméthylformamide, une solution de 0,69 cm³ (5,0 mmol) de triéthylamine, 1,64 g (5,0 mmol) de O-
10 [(cyano(éthoxycarbonyl)méthylène)amino]-1,1,3,3-tétraméthyluroni-
tétrafluoroborate ("TOTU") dans 6 cm³ de diméthylformamide et une deuxième solution constituée de 306 mg (5,0 mmol) d'éthanolamine, 0,69 cm³ (5,0 mmol) de triéthylamine dans 10 cm³ de diméthylformamide. On obtient ainsi 1,14 g de 3-[2-(2-
hydroxy-éthylcarbamoyl)-phényl]-2-méthyl-acrylate d'éthyle sous forme d'une huile
15 jaunâtre, que l'on peut faire réagir dans l'étape suivante sans autre purification.

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

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous
25 courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaisissants, aromatisants ou stabilisants.

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

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

L'invention a pour objet les composés d'isoindolones de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables et leur utilisation pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et traiter les maladies tel que les infarctus, comme composés antiarythmiques à composantes cardioprotectrice, les angines de poitrine, les lésions induites par une ischémie, le traitement des ischémies du système nerveux, en particulier du système nerveux central, le traitement de

l'attaque ou de l'œdème cérébral, les traitements de formes du choc comme le choc allergique, le choc cardiogène, le choc hypovolémique et le choc bactérien, l'hypertension sanguine, l'hypertonie essentielle, le traitement de la prolifération cellulaire des fibroblastes, les complications diabétiques tardives, les maladies
5 cancéreuses, les maladies fibreuses comme la fibrose pulmonaire, la fibrose hépatique ou la fibrose rénale, les hypertrophies et hyperplasies d'organes, en particulier l'hyperplasie de la prostate ou l'hypertrophie de la prostate ; comme agents de diagnostic pour la détermination et la distinction de formes déterminées de l'hypertonie, mais aussi de l'athérosclérose, du diabète, des maladies prolifératives et
10 dans le cadre des opérations chirurgicales dans le cas des transplantations d'organes.

Les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et la prévention des maladies cardiovasculaires, des maladies du métabolisme, des maladies cancéreuses et des maladies fibreuses.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles
15 pour le traitement et/ou la prévention des infarctus, comme composés antiarythmiques à composante cardioprotectrice, des angines de poitrine, des lésions induites par une ischémie, des ischémies du système nerveux, en particulier du système nerveux central, l'attaque ou de l'œdème cérébral, des formes du choc comme le choc allergique, le choc cardiogène, le choc hypovolémique et le choc
20 bactérien, l'hypertension sanguine, l'hypertonie essentielle, la prolifération cellulaire des fibroblastes, les complications diabétiques tardives, les maladies cancéreuses, les maladies fibreuses comme la fibrose pulmonaire, la fibrose hépatique ou la fibrose rénale, les hypertrophies et hyperplasies d'organes, en particulier l'hyperplasie de la prostate ou l'hypertrophie de la prostate.

25 En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont également utiles comme agents de diagnostic pour la détermination et la distinction de formes déterminées de l'hypertonie, mais aussi de l'athérosclérose, du diabète, des maladies prolifératives.

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont également utiles pour leurs applications aux opérations chirurgicales dans le cas de transplantations d'organes, des opérations chirurgicales d'angioplastie et en particulier pour la protection des organes donneurs et pour le transfert dans l'organisme receveur.

- 5 Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 0.001 mg et 1000 mg par jour par voie orale pour un adulte .

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

- 10 Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

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

	- Composé de formule (I).....	50 mg
15	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
20	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

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

	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Lactose.....	104 mg
	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
5	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de	
10	titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

EXEMPLE C

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

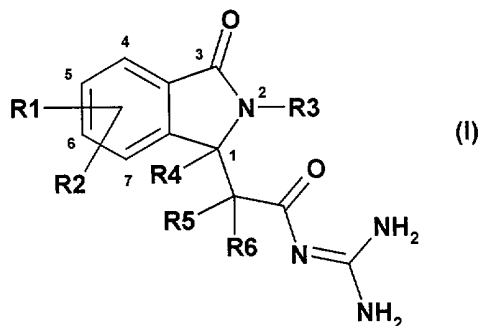
	- Composé de formule (I).....	10 mg
15	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzylique.....	0,06 ml
	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 ml
	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
20	- Propylène glycol.....	1,6 ml

- Eau.....q.s.p. 4 ml

La présente invention concerne également la méthode de prévention et de traitement des maladies comme les infarctus, des angines de poitrine, les lésions induites par une ischémie, le traitement des ischémies du système nerveux, en particulier du système
5 nerveux central, le traitement de l'attaque ou de l'oedème cérébral, les traitements de formes du choc comme le choc allergique, le choc cardiogène, le choc hypovolémique et le choc bactérien, l'hypertension sanguine, l'hypertonie essentielle, la prolifération cellulaire des fibroblastes, les complications diabétiques tardives, les
maladies cancéreuses, les maladies fibreuses comme la fibrose pulmonaire, la fibrose
10 hépatique ou la fibrose rénale, les hypertrophies et hyperplasies d'organes, en particulier l'hyperplasie de la prostate ou l'hypertrophie de la prostate.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I)



5 dans laquelle R1 et R2 sont indépendamment :

hydrogène, alkyle (C1-C4), alkényle, alkynyle, aryle, hétéroaryle, halogène, nitro,
 amino, alkylamino (C1-C4), NRaRb, alkoylamino (C1-C4), hydroxy, alkoxy (C1-
 C4), S(O)_nR7 (n=0,1,2), carboxy, alkoxy-carbonyle (C1-C4), alkyl-carbonyle (C1-C4),
 carboxamide, cyano, polyfluoroalkyle (C1-C4), polyfluoroalkoxy (C1-C3), SO₃H, R1
 10 et R2 étant eux-même éventuellement substitués par un groupement alkyle linéaire ou
 ramifié (C1-C4)

où R3 représente un atome d'hydrogène, un groupe aryle, hétéroaryle ou une chaîne
 du type Alk-R8, Alk représentant une chaîne de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne
 linéaire ou ramifiée et R8 représentant un atome d'hydrogène, un groupe cycloalkyle
 15 (C3-C8), polyfluoroalkyle (C1-C4), aryle, hétéroaryle, hydroxy, alkoxy (C1-C4),
 carboxy, carboxamide, amino, alkylamino (C1-C4), NRaRb,

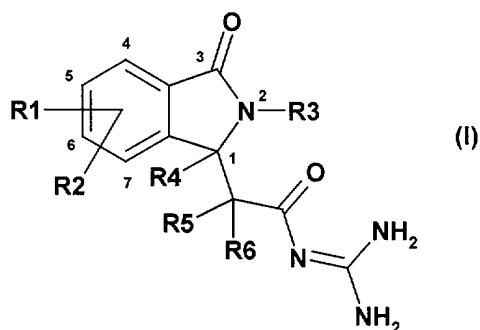
où R4, R5 et R6 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un alkyle
 linéaire ou ramifié (C1-C4)

où R7 est un alkyle linéaire ou ramifié (C1-C4)

où Ra et Rb représentent R7, ou bien Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant contenir éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi O, S, ou N

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1



dans laquelle R1 et R2 sont indépendamment :

hydrogène, alkyle (C1-C4), halogène, amino, alkylamino (C1-C4), NRaRb, alkoylamino (C1-C4), hydroxy, alkoxy (C1-C4), carboxy, alkoxy-carbonyle (C1-C4), polyfluoroalkyle (C1-C4), polyfluoroalkoxy (C1-C3), SO₃H, R1 et R2 étant eux-mêmes éventuellement substitués par un groupement alkyle linéaire ou ramifié (C1-C4)

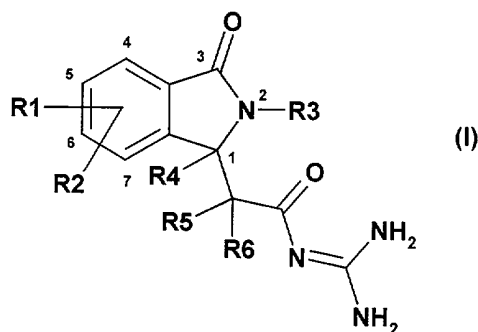
où R3 représente une chaîne du type Alk-R8, Alk représentant une chaîne de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée et R8 représentant un atome d'hydrogène, un groupe cycloalkyle (C3-C8), polyfluoroalkyle (C1-C4), aryle, hétéroaryle,

où R4, R5 et R6 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un alkyle linéaire ou ramifié (C1-C4)

où Ra et Rb représentent un alkyle linéaire ou ramifié (C1-C4), ou bien Ra et Rb forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons pouvant contenir éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi O, S, ou N

- 5 leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1



dans laquelle R1 et R2 sont indépendamment :

- 10 hydrogène, alkyle (C1-C4), halogène, hydroxy, alkoxy (C1-C4), polyfluoroalkyle (C1-C4), polyfluoroalkoxy (C1-C3), R1 et R2 étant eux-même éventuellement substitués par un groupement alkyle linéaire ou ramifié (C1-C4)

où R3 représente une chaîne du type Alk-R8, Alk représentant une chaîne de 1 à 5 atomes de carbone en chaîne linéaire ou ramifiée et R8 représentant un atome d'hydrogène, un groupe cycloalkyle (C3-C8) ou polyfluoroalkyle (C1-C4),

15

où R4, R5 et R6 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un alkyle linéaire ou ramifié (C1-C4)

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Composé selon les revendications 1 à 3 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :

N-[2-(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-2-méthyl-propionyl]-guanidine

5 N-[2-(2-Cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-2-méthyl-propionyl]-guanidine

N-[(3-Oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

10 N-[(2-Isobutyl-7-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(4-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(5-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(6-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(7-amino-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

15 N-[(4-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(5-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(6-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(7-hydroxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(4,7-Dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

20 N-[(4-Fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(5-Fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(6-Fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(4,5-Difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(6,7-Difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(4-Carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

5 N-[(5-Carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(6-Carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(7-Carboxy-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(2-Isobutyl-1-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

leur racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères
10 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :

N-[(2-Méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(2-Ethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

15 N-[(3-Oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[2-(3-Oxo-2-propyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-propionyl]-guanidine

N-[(2-Isopropyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[2-(2-Butyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-propionyl]-guanidine

N-[(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

- N-[2-(2-Isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-propionyl]-guanidine
- N-[(2-Cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(2-Benzyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 5 N-[(2-Isobutyl-4-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(2-Isobutyl-5-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(2-Isobutyl-6-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(5-tert-Butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(6-tert-Butyl-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 10 N-[(2-Isobutyl-5-isopropoxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(5-Chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(6-Chloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(5-Chloro-2-cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 15 N-[(6-Chloro-2-cyclopropylméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(5-Chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(6-Chloro-3-oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 20 N-[(5-Chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

- N-[(6-Chloro-3-oxo-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(5-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 5 N-[(6-Chloro-3-oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(5,6-Dichloro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(7-Fluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(4,7-Difluoro-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 10 N-[(5-Bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(6-Bromo-2-isobutyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(2-Isobutyl-3-oxo-5-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(2-Isobutyl-3-oxo-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 15 N-[(2-Cyclopropylméthyl-3-oxo-5-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(2-Cyclopropylméthyl-3-oxo-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- 20 N-[(3-Oxo-2-(2,2,2-trifluoroéthyl)-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine
- N-[(3-Oxo-5-trifluorométhyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(3-Oxo-6-trifluorométhyl-2-(3,3,3-trifluoropropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

N-[(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-5-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

5 N-[(3-Oxo-2-(4,4,4-trifluorobutyl)-6-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-acétyl]-guanidine

Acide [1-(2-guanidino-1-méthyl-2-oxo-éthyl)-3-oxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl]-acétique

10 N-{2-[3-Oxo-2-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-propionyl}-guanidine

N-[2-(2-Hydroxy-éthyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl]-propionyl]-guanidine

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

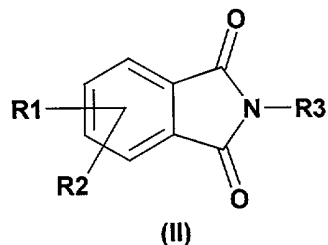
15 6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 utilisé à titre de médicament.

7. Composition pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu pharmaceutiquement acceptable, un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

20 8. Médicament selon la revendication 6 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies comme inhibiteur de NHE.

25 9 Médicament selon la revendication 6 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies comme inhibiteur de NHE-1.

10. Médicament caractérisé en ce qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour son application thérapeutique dans le traitement et la prévention des maladies cardiovasculaires, des maladies du métabolisme, des maladies cancéreuses, des maladies fibreuses.
- 5 11. Médicament selon la revendication 10 caractérisé en ce que son application thérapeutique est utile dans le traitement et la prévention des infarctus, angine de poitrine, lésions induites par ischémie, ischémies du système nerveux, des attaque de l'œdème cérébral, des formes de choc, des complications diabétiques, des fibroses pulmonaires, fibroses hépatiques, fibroses rénales, des hypertrophies et hyperplasies
- 10 d'organes, de l'hypertension sanguine, de l'hypertonie essentielle, de l'hypercholestérolémie, des lésions endothéliales, des spasmes des artères coronaires, de l'athérogenèse, de l'athérosclérose, de l'hypertrophie du ventricule gauche, de la cardiomyopathie dilatée, des maladies thrombotiques.
12. Médicament caractérisé en ce qu'il contient au moins un composé défini selon
- 15 l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour son application thérapeutique pour des opérations chirurgicales dans le cas de transplantations d'organes, des opérations chirurgicales d'angioplastie.
13. Médicament selon la revendication 12 pour son application aux transplantations d'organes pour la protection des organes donneurs et pour le transfert dans
- 20 l'organisme receveur.
14. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans les revendications 1 à 3 pour lesquels R4 et R6 sont des hydrogènes caractérisé en ce que
- a) on fait réagir un hydrure avec un phtalimide (de formule II, R1, R2 et R3 ayant la même définition que dans la revendication 1) dans un alcool aliphatique

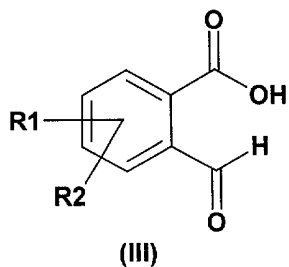


b) puis on fait réagir le produit obtenu avec un alkoxy-carbonylméthylène triphénylphosphorane dans du toluène ou avec un trialkylphosphonoacétate et une base

- 5 c) le produit obtenu est mis en présence de chlorure de guanidinium et d'une base ou avec de la guanidine un alcool (C1-C4)

15. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans les revendications 1 à 3 pour lesquels R4 et R6 sont des hydrogènes caractérisé en ce que

- 10 a) on fait réagir un composé de formule III (R1 et R2 ayant la même définition que dans la revendication 1) avec un alkoxy-carbonylméthylène triphénylphosphorane dans du toluène ou avec un trialkylphosphonoacétate et une base



b) on met le produit obtenu en présence d'une amine de type R_3NH_2 et d'un carbodiimide (R3 ayant la même signification que dans la revendication 1)

- 15 c) le produit obtenu est mis en présence de chlorure de guanidinium et d'une base ou avec de la guanidine dans un alcool (C1-C4)

16. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans les revendications 1 à 3 pour lesquels R4 est un alkyle et R6 est un hydrogène caractérisé en ce que

5 a) on fait réagir un phtalimide (de formule II telle que définie dans la revendication 14) avec un halogénure d'alkylmagnésium ou un alkyllithien dans un éther

b) puis on fait réagir le produit obtenu avec un alkoxy-carbonylméthylène triphénylphosphorane dans du toluène ou avec du 1-éthoxy-1-triméthylsiloxéthylène et un acide de Lewis

10 c) le produit obtenu est mis en présence de chlorure de guanidinium et d'une base ou avec de la guanidine dans un alcool (C1-C4)

17. Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis dans les revendications 1 à 3 pour lesquels R6 est un alkyle caractérisé en ce que

a) on fait réagir un phtalimide (de formule II telle que définie dans la revendication 14) avec un halogénure d'alkyl magnésium ou un alkyllithien dans un éther

15 b) puis on fait réagir le produit obtenu avec un alkoxy-carbonylméthylène triphénylphosphorane dans du toluène ou avec du 1-éthoxy-1-triméthylsiloxéthylène et un acide de Lewis

c) puis on fait réagir le produit obtenu en présence de diisopropylamide de lithium avec un R6-Hal

20 d) le produit obtenu est mis en présence de chlorure de guanidinium et d'une base ou avec de la guanidine dans un alcool (C1-C4)

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

FA 619059
FR 0206783

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 01 83470 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 8 novembre 2001 (2001-11-08) * page 1; revendications * ---	1,7,8	C07D209/46 A61K31/403 A61P9/00 A61P37/06
A	WO 02 24637 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 28 mars 2002 (2002-03-28) * page 14, ligne 20 - ligne 21; revendications * -----	1,7,8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D A61K A61P
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		6 février 2003	Van Bijlen, H
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

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0206783 FA 619059**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 06-02-2003

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0183470	A	08-11-2001	AU	3589601 A	12-11-2001
			EP	1276737 A1	22-01-2003
			WO	0183470 A1	08-11-2001
			NO	20025132 A	12-12-2002
			US	2001051634 A1	13-12-2001

WO 0224637	A	28-03-2002	DE	10046993 A1	11-04-2002
			AU	9380201 A	02-04-2002
			WO	0224637 A1	28-03-2002
			US	2002058710 A1	16-05-2002
