PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) **Classification internationale des brevets** 6 :
C07C 233/36, 233/40, 317/32, 323/40, 323/41, 323/44, C07D 209/60, 221/10, 295/12, 307/81, 333/58, 335/08, 407/12, 471/04, 495/04, A61K 31/165

A1

(11) **Numéro de publication internationale:** **WO 99/58495**

(43) **Date de publication internationale:** 18 novembre 1999 (18.11.99)

(21) **Numéro de la demande internationale:** PCT/FR99/01100

(22) **Date de dépôt international:** 10 mai 1999 (10.05.99)

(30) **Données relatives à la priorité:**
98/05957 12 mai 1998 (12.05.98) FR

(71) **Déposant** *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: ADIR ET COMPAGNIE [FR/FR]; 1, rue Carle Hébert, F–92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) **Inventeurs; et**
(75) **Inventeurs/Déposants** *(US seulement)*: LESIEUR, Daniel [FR/FR]; 20, rue de Verdun, F–59147 Gondecourt (FR). KLUPSCH, Frédérique [FR/FR]; 6, rue Saint–Denis, F–62640 Montigny en Gohelle (FR). GUILLAUMET, Gérald [FR/FR]; 2, impasse Nicolas Poussin, F–45650 Saint Jean le Blanc (FR). VIAUD, Marie–Claude [FR/FR]; 51, rue de Bourgogne, F–45000 Orléans (FR). LANGLOIS, Michel [FR/FR]; 70, rue du Lycée, F–92330 Sceaux (FR). BENNEJEAN, Caroline [FR/FR]; 39, rue de la République, F–94220 Charenton Le Pont (FR). RENARD, Pierre [FR/FR]; 3, avenue du Parc, F–78150 Le Chesnay (FR). DELAGRANGE, Philippe [FR/FR]; 24, boulevard des Frères Voisins, F–92130 Issy les Moulineaux (FR).

(74) **Représentant commun:** ADIR ET COMPAGNIE; 1, rue Carle Hébert, F–92415 Courbevoie Cedex (FR).

(81) **Etats désignés:** AU, BR, CA, CN, HU, JP, NO, NZ, PL, US, ZA, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

(54) **Title:** NOVEL SUBSTITUTED CYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) **Titre:** NOUVEAUX COMPOSES CYCLIQUES SUBSTITUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

$$R-A-R' \qquad (I)$$

$$-\underset{\underset{(O)_r}{|}}{S}-R^1 \text{ , } -NR'_aR''_a \text{ où } R'_a \text{ et } R''_a \qquad (V)$$

(57) **Abstract**

The invention concerns compounds of formula (I): R–A–R' wherein: A is as defined in the description; R represents a group (V), wherein R'_a and R''_a are as defined in the description, or R forms with A a cyclic structure as defined in the description; R' represents a $(CH_2)_t$–R^2 group wherein q, t, and R^2 are as defined in the description. The invention is useful for preparing medicines.

(57) **Abrégé**

L'invention concerne les composés de formule (I): R–A–R' dans laquelle: A est tel que défini dans la description, R représente un groupement (V), $-NR'_aR''_a$ où R'_a et R''_a sont tels que définis dans la description, ou R forme avec A une structure cyclique telle que définie dans la description; R' représente un groupement $-(CH_2)_t$–R^2 dans lequel q, t et R^2 sont tels que définis dans la description. Médicaments.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie
AM	Arménie
AT	Autriche
AU	Australie
AZ	Azerbaïdjan
BA	Bosnie-Herzégovine
BB	Barbade
BE	Belgique
BF	Burkina Faso
BG	Bulgarie
BJ	Bénin
BR	Brésil
BY	Bélarus
CA	Canada
CF	République centrafricaine
CG	Congo
CH	Suisse
CI	Côte d'Ivoire
CM	Cameroun
CN	Chine
CU	Cuba
CZ	République tchèque
DE	Allemagne
DK	Danemark
EE	Estonie
ES	Espagne
FI	Finlande
FR	France
GA	Gabon
GB	Royaume-Uni
GE	Géorgie
GH	Ghana
GN	Guinée
GR	Grèce
HU	Hongrie
IE	Irlande
IL	Israël
IS	Islande
IT	Italie
JP	Japon
KE	Kenya
KG	Kirghizistan
KP	République populaire démocratique de Corée
KR	République de Corée
KZ	Kazakstan
LC	Sainte-Lucie
LI	Liechtenstein
LK	Sri Lanka
LR	Libéria
LS	Lesotho
LT	Lituanie
LU	Luxembourg
LV	Lettonie
MC	Monaco
MD	République de Moldova
MG	Madagascar
MK	Ex-République yougoslave de Macédoine
ML	Mali
MN	Mongolie
MR	Mauritanie
MW	Malawi
MX	Mexique
NE	Niger
NL	Pays-Bas
NO	Norvège
NZ	Nouvelle-Zélande
PL	Pologne
PT	Portugal
RO	Roumanie
RU	Fédération de Russie
SD	Soudan
SE	Suède
SG	Singapour
SI	Slovénie
SK	Slovaquie
SN	Sénégal
SZ	Swaziland
TD	Tchad
TG	Togo
TJ	Tadjikistan
TM	Turkménistan
TR	Turquie
TT	Trinité-et-Tobago
UA	Ukraine
UG	Ouganda
US	Etats-Unis d'Amérique
UZ	Ouzbékistan
VN	Viet Nam
YU	Yougoslavie
ZW	Zimbabwe

NOUVEAUX COMPOSES CYCLIQUES SUBSTITUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés cycliques substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

On connaît, dans l'art antérieur, des amides indoliques thiosubstituées utiles en tant qu'agents anti-inflammatoires (EP 624575, EP 535923), en tant qu'antagonistes de la libération de gonadotropine (WO 9721703), en tant qu'antagonistes 5HT-2B ou 2C (WO 9602537), ou en tant qu'intermédiaires de synthèse (Akad. Nauk Gruz., 1991, 141 (3), pp. 545-8 ; Pept. Chem., 1993, 31, pp. 33-6, J. Pharm. Sci., 1973, 62 (8), pp. 1374-5).

Des composés benzo[*b*]thiophéniques ont également été décrits en tant qu'agents anti-inflammatoires (US 5350748, US 5068248) ou anticancéreux (Heterocycles, 1985, 23 (5), pp. 1173-80).

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

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

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

pp 321-341) et d'Alzheimer (Brain Research, 1990, 528, pp 170-174). De même, ces composés ont montré une activité sur certains cancers (Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp 164-165), sur l'ovulation (Science 1987, 227, pp 714-720), sur le diabète (Clinical Endocrinology, 1986, 24, pp 359-364), et dans le traitement de l'obésité (International Journal of Eating Disorders, 1996, 20 (4), pp 443-446).

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

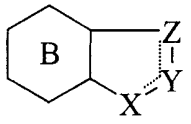
Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, montrent une très forte affinité pour les récepteurs de la mélatonine et/ou une sélectivité pour l'un ou l'autre des sous-types réceptoriels mélatoninergiques.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :

$$R-A-R' \quad (I)$$

dans laquelle :

- ◆ A représente :
  - un système cyclique de formule (II) :



(II)

où • X représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2), ou NR_0 (dans lequel R_0 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou SO_2Ph),

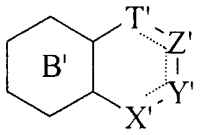
- Y représente un atome d'azote ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2),
- Z représente un atome d'azote ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2),

X, Y et Z ne pouvant représenter simultanément trois hétéroatomes,

- B représente un noyau benzénique ou pyridinique,
- la représentation .... signifie que les liaisons peuvent être simples ou doubles étant entendu que la valence des atomes est respectée,

dans lequel R substitue le cycle B et R' substitue le cycle contenant les groupements X, Y et Z, ou R et R' substituent le cycle B,

– un système cyclique de formule (III) :



(III)

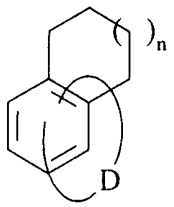
où
- X' représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2),
- Y' représente un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2), ou NR_0 où R_0 est tel que défini précédemment,
- Z' représente un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2), ou NR_0 où R_0 est tel que défini précédemment,
- T' représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2),

étant entendu que lorsque Y' ou Z' représentent un hétéroatome, les trois autres variables ((X', Z', T') et (X', Y', T') respectivement) ne peuvent représenter un hétéroatome,

- la représentation .... a la même signification que précédemment,
- B' représente :
  * un noyau benzénique,
  * un noyau naphtalénique lorsque X', Y', Z' et T' ne représentent pas simultanément un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2),
  * ou un noyau pyridinique lorsque X' et T' représentent simultanément un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2),

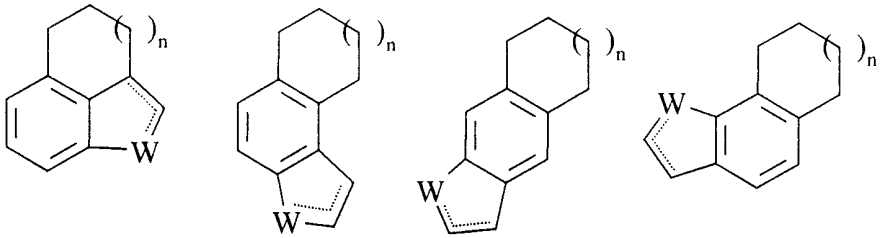
dans lequel R substitue le cycle B' et R' substitue le cycle contenant les groupements X', Y', Z' et T', ou R et R' substituent le cycle B',

– un système cyclique de formule (IV) :



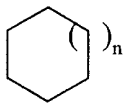
(IV)

représentant les systèmes cycliques (IV_{a-d}) :



(IV_a) (IV_b) (IV_c) (IV_d)

où
- n est un entier tel que $0 \leq n \leq 3$,
- W représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement $[C(H)_q]_p$ (où q vaut 0, 1 ou 2, et p vaut 1 ou 2), ou NR_0 où R_0 est tel que défini précédemment,
- la représentation .... a la même signification que précédemment,

dans lequel R' substitue le cycle  et R substitue l'un ou l'autre des deux autres cycles,

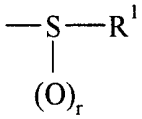
– ou un groupement biphényle dans lequel R substitue un des cycles benzéniques et R' substitue l'autre, ou R et R' substituent le même cycle benzénique,

étant entendu que les systèmes cycliques de formules (II), (III) et (IV) et le groupement biphényle peuvent être substitués ou non (en plus des substituants R et R') par 1 à 6

radicaux, identiques ou différents, choisis parmi R_a, OR_a, COR_a, $COOR_a$, $OCOR_a$, OSO_2CF_3 cyano, nitro ou atomes d'halogène,

où R_a représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C_3-C_8) substitué ou non, cycloalkyle (C_3-C_8) alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, cycloalkényle (C_3-C_8) substitué ou non, cycloalkényle (C_3-C_8) alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkényle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, hétérocycloalkényle substitué ou non, hétérocycloalkylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, ou hétérocycloalkényl alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non,

- ♦ R représente :
  - un groupement de formule (V) :



(V)

où • r est un entier tel que $0 \leq r \leq 2$,

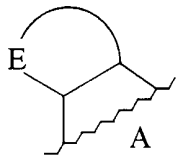
• R^1 représente un atome d'halogène, un groupement R_a, OR_a, COR_a ou $COOR_a$ où R_a a la même définition que précédemment,

étant entendu que R ne peut représenter un groupement SO_3H,

  - un groupement $-NR'_aR''_a$ dans lequel R'_a et R''_a, identiques ou différents, peuvent prendre toutes les valeurs de R_a et peuvent également former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique contenant 5 à 10 chaînons pouvant comporter, en plus de l'atome d'azote, un à trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

– ou forme avec deux atomes de carbone adjacents de la structure cyclique A qui le porte, lorsque A représente un système cyclique de formule (II) ou (III) ou un groupement biphényle,

un cycle de formule (VI) :



(VI)

où E représente un groupement $-S(O)_r-$, $-S(=O)-C-$, $-S(=O)_2-C-O-$ ou $-N(R_a)-$

dans lesquels r et R_a sont tels que définis précédemment,

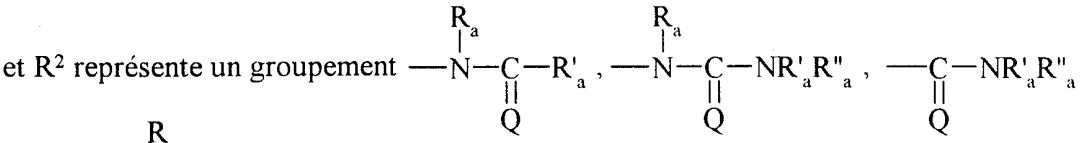
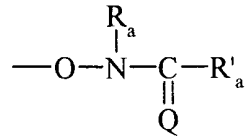
le cycle formé contenant de 5 à 7 atomes et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, soufre et oxygène, une ou plusieurs insaturations, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi R_a, OR_a, COR_a, $COOR_a$, $OCOR_a$, $NR'_aR''_a$, $NR_aCOR'_a$, $CONR'_aR''_a$, cyano, oxo, SR_a, $S(O)R_a$, SO_2R_a, CSR_a, $NR_aCSR'_a$, $CSNR'_aR''_a$, $NR_aCONR'_aR''_a$, $NR_aCSNR'_aR''_a$ ou atomes d'halogène,

où R_a, R'_a et R''_a, identiques ou différents peuvent prendre toutes les valeurs de R_a et R'_a et R''_a peuvent également former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

- et R' représente un groupement de formule (VII) :

$$-G-R^2 \qquad \text{(VII)}$$

où • G représente une chaîne alkylène $-(CH_2)_t-$ (dans laquelle t est un entier tel que $0 \leq t \leq 4$), éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi R_a, OR_a, $COOR_a$, COR_a (dans lesquels R_a est tel que défini précédemment) ou atomes d'halogène,

- et R^2 représente un groupement  ou  dans lesquels Q, R_a, R'_a et R''_a (identiques ou différents) sont définis de la même façon que précédemment, R'_a et R''_a pouvant former avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

étant entendu que :

- par ''hétérocycloalkyle'' on entend tout groupement saturé mono ou polycyclique contenant de 5 à 10 atomes contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

- par ''hétérocycloalkényle'' on entend tout groupement mono ou polycyclique non aromatique contenant une ou plusieurs insaturations, contenant de 5 à 10 atomes et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

- le terme ''substitué'' affecté aux expressions ''alkyle'', ''alkényle'', ''alkynyle'', signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino ou atomes d'halogène,

- le terme ''substitué'' affecté aux expressions ''cycloalkyle'', ''cycloalkylalkyle'', ''cycloalkényle'', ''cycloalkénylalkyle'', ''hétérocycloalkyle'', ''hétérocycloalkényle'', ''hétérocycloalkylalkyle'', ''hétérocycloalkénylalkyle'', signifie que la partie cyclique de ces groupements est substituée par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino ou atomes d'halogène,

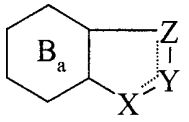
- par ''aryle'' on entend tout groupement aromatique mono ou polycyclique contenant 6 à 22 atomes de carbone, ainsi que le groupement biphényle,

- par ''hétéroaryle'' on entend tout groupement aromatique mono ou polycyclique contenant de 5 à 10 atomes contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

les groupements ''aryle'' et ''hétéroaryle'' pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cyano, nitro, amino ou atomes d'halogène,

étant entendu que :

- lorsque A représente un cycle de formule (IIa) :



(IIa)

dans laquelle X, Y, Z et la représentation ..... ont la même signification que précédemment, B_a représente un noyau benzénique et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R^2 dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R^2 représente un groupement –CONR'$_a$R''$_a$ où R'$_a$ et R''$_a$ ont la même définition que précédemment,

- lorsque A représente un noyau naphtalène, et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R^2 dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R^2 représente un groupement -NHCOR_b où R_b représente un groupement alkyle (C_1-C_4) ou phénol éventuellement substitué,

- lorsque A représente le 1-naphtol et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R^2 dans lequel G représente une liaison simple

(t=0) et R^2 représente un groupement -CONHR$_c$ où R$_c$ représente un groupement phényle éventuellement substitué,

- lorsque A représente un noyau tétrahydronaphtalène et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R^2 lequel G représente une liaison simple (t=0) et R^2 représente un groupement -NR$_a$COR$_d$ où R$_d$ représente un groupement cycloakyle (C_3-C_8),

- lorsque A représente un noyau indole substitué en position 2 par un phényle éventuellement substitué, alors R^2 ne peut représenter un groupement -NHCOR$_e$ dans lequel R$_e$ est un groupement contenant un hétérocycle mono ou bicyclique aromatique ou non,

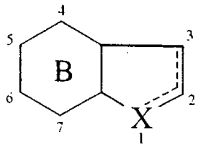
- le composé de formule (I) ne peut représenter :
  * le N-{2-[4-méthylthio]-*1H*-3-indolyl]éthyl}formamide
  * le 2-(acétylamino)-3-{7-[(2-hydroxyéthyl)thio]-*1H*-3-indolyl}propanamide
  * le 2-(acétylamino)-3-{2,7-di[(2-hydroxyéthyl)thio]-*1H*-3-indolyl}propanamide,

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

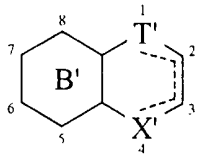
Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthanesulfonique,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

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

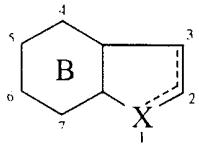
Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels A représente un système cyclique de

formule (II) ou (III) et plus particulièrement de formule (II') :  (II') dans laquelle

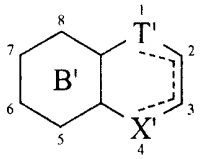
B, X et la représentation ..... ont la même signification que précédemment,

ou de formule (III') :  (III') dans laquelle B', T', X' et la représentation .... sont

définis comme précédemment.

De façon avantageuse, l'invention concerne les composés pour lesquels A, non substitué ou substitué par un seul substituant (en plus de R et R') de préférence en position 2 (formule II') ou en position 3 (formule III'), représente un système cyclique de formule (II') :  (II')

dans laquelle B, X et la représentation ..... ont la même signification que précédemment, comme par exemple benzothiophène, dihydrobenzothiophène, benzofurane, dihydrobenzofurane, indole, indoline, indane, indène, azaindole, thiénopyridine ou furopyridine,

ou de formule (III') :  (III') dans laquelle B', T', X' et la représentation .... ont la

même signification que précédemment, comme par exemple naphtalène, tétrahydronaphtalène, (thio)chromane, (dihydro)benzodioxine, (dihydro)benzoxathiine, (dihydro)benzochromène.

De façon encore plus avantageuse, l'invention concerne les composés pour lesquels A, de formule (II') ou (III') est substitué par R en positions 5 (formule II') ou 7 (formule III') et par R' en position 3 (formule II') ou 1 ou 2 (formule III').

Les substituants R préférés de l'invention sont ceux représentés par un groupement de formule (V), (VI) ou $-NR'_aR''_a$ (où R'_a et R''_a sont définis comme précédemment).

De façon plus avantageuse, les substituants R préférés de l'invention sont ceux représentés par un groupement de formule (V) (où r vaut 0 et R^1 représente un groupement R_a tel que défini précédemment), un groupement $NR'_aR''_a$ (où R'_a et R''_a sont tels que définis précédemment), ou un groupement de formule (VI) où E représente un groupement $-S-_{(O)_r}$ ou $-N-_{R_a}$ dans lesquels r et R_a ont la même définition que précédemment.

De façon encore plus avantageuse, les substituants R préférés de l'invention sont ceux représentés par un groupement de formule (V) où r vaut 0 et R^1 représente un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkylalkyle, cycloalkénylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthylcyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle,
ou un groupement $NR'_aR''_a$ où R'_a et R''_a (identiques ou différents) représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthylcyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle, ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un groupement piperazine, piperidine, morpholine ou thiomorpholine.

Les substituants R' préférés de l'invention sont ceux pour lesquels G représente une chaîne alkylène $-(CH_2)_t-$ non substituée ou substituée où t vaut 2 ou 3, et R^2 représente un groupement $-N(R_a)-C(=Q)-R'_a$, $-N(R_a)-C(=Q)-NR'_aR''_a$ ou $-C(=Q)-NR'_aR''_a$ dans lesquels R_a, R'_a et R''_a sont tels que définis précédemment.

De façon encore plus avantageuse, les substituants R' préférés de l'invention sont ceux pour lesquels G représente un groupement $-(CH_2)_t-$ où t vaut 2 ou 3, et R^2 représente un groupement $-NHC(=O)-R'_a$ où R'_a représente un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloakyle, cycloalkényle, cycloakylalkyle, cycloalkénylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthylcyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle,

ou G représente un groupement $-(CH_2)_3-$ et R^2 représente un groupement $-C(=O)-NHR_a$ où R_a représente un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloakyle, cycloalkényle, cycloakylalkyle, cycloalkénylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthylcyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle.

Plus particulièrement, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels A représente un système cyclique de formule (II') ou (III') et R représente un groupement de formule (V), (VI) ou $-NR'_aR''_a$.

Plus avantageusement, l'invention concerne les composés pour lesquels :

A représente un groupement de formule (II') ou (III') substitué en position 5 (formule II') ou 7 (formule III') par R et en positions 3 (formule II') ou 1 ou 2 (formule III') par R',

et R représente un groupement SR_a, $NR'_aR''_a$ (où R'_a et R''_a sont tels que définis précédemment), un groupement de formule (VI) où E représente un groupement $-S(O)_r-$ ou $-N(R_a)-$ dans lesquels r et R_a ont la même signification que précédemment.

De façon encore plus avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels A représente un système cyclique de formule (II') ou (III') éventuellement substitué (en plus de R et R') par un substituant en position 2 (formule II') ou en position 3 (formule III'), substitués en positions 5 (formule II') ou 7 (formule III') par R et en positions 3 (formule II') ou 1 ou 2 (formule III') par R',

R représente un groupement $-SR_a$, $NR'_aR''_a$ (où R_a' et R''_a sont définis comme précédemment), ou un groupement de formule (VI) où E représente un groupement $-\underset{\underset{(O)_r}{|}}{S}-$ ou $-\underset{\underset{R_a}{|}}{N}-$ dans

lesquels r et R_a ont la même signification que précédemment,

et R' est tel que G représente une chaîne alkylène $-(CH_2)_t-$ non substituée ou substituée où t vaut 2 ou 3, et R^2 représente un groupement $-\underset{\underset{Q}{||}}{\overset{\overset{R_a}{|}}{N}}-R'_a$, $-\underset{\underset{Q}{||}}{\overset{\overset{R_a}{|}}{N}}-NR'_aR''_a$ ou $-\underset{\underset{Q}{||}}{C}-NR'_aR''_a$

où R_a, R'_a et R''_a sont tels que définis précédemment.

Encore plus particulièrement, l'invention concerne les (dihydro)benzothiophène, (dihydro)benzofurane, indole, indoline, indène, indane, azaindole, thiéno ou furopyridine éventuellement substitués en position 2, et les dihydronaphtalène, tétrahydronaphtalène, naphtalène ou chromane éventuellement substitués en position 3,

substitués en 5 (7 respectivement) par un groupement $-SR_a$ ou $-NR'_aR''_a$ où R'_a et R''_a, identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkylalkyle, cycloalkénylakyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthylcyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle, ou R'_a et R''_a forment, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement piperazine, piperidine, morpholine ou thiomorpholine,

et substitués en 3 (1 ou 2 respectivement) par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ où t vaut 2 ou 3 et R'_a représente un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkylalkyle, cycloalkénylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle,

secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthyle cyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle.

Encore plus avantageusement, les composés préférés de l'invention sont des naphtalènes éventuellement substitués en position 3, substitués en 7 par un groupement thioalkyle comme par exemple thiométhyle, thioéthyle, thiopropyle, et substitués en 1 par un groupement $-(CH_2)_t$-NHCOR'$_a$ où t vaut 2 ou 3 et R'$_a$ représente un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, cycloalkyle comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, trifluorométhyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle.

L'invention concerne tout particulièrement les composés de formule (I) qui sont les :

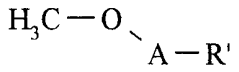
* N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
* N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}butanamide
* N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide
* N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide
* N-Méthyl-N'-{2-[7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}urée
* N-{2-[3-Benzoyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
* N-{2-[3-Benzyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
* N-{2-[7-(Ethylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
* N-{2-[7-(Propylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
* N-[2-(7-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]benzamide
* N-{2-[7-(Allylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide
* N-{2-[7-(Benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide
* N-Méthyl-2-[7-(cyclopentylthio)-1-naphtyl]acétamide
* N-Cyclohexyl-4-[7-(phénylthio)-1-naphtyl]butanamide
* N-{2-[7-(Allylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide
* N-{2[7-(Benzylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide
* N-{2-[5-(2-Pyridylthio)benzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}acétamide
* N-{[2-Benzyl-5-(3-buténylthio)benzo[*b*]thiophen-3-yl]méthyl}acétamide

* N-{2-[1-Méthyl-2-phényl-5-(propylthio)-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl} acétamide
* N-{2-[5-(Allylthio)-2-benzylbenzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide
* N-{2-[5-(Propylthio)-2-phénylbenzo[*b*]thiophèn-3-yl]éthyl}acétamide
* N-{[6-(Benzylthio)-2-phényl-*2H*-3-chroménYl]méthyl}acétamide
* N-{2-[5-(Isopentylthio)benzo[*b*]thiophèn-3-yl]éthyl}acrylamide
* N-{3-[7-(1-Propénylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]propyl}acétamide
* N-{[2-(2-Furylméthyl)-5-(2-propynylthio)benzo[*b*]furan-3-yl]méthyl}acétamide
* N-[4-(Butylthio)-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl]propanamide
* 10-{3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]propyl}-1-méthyl-*3H*-benzo[*f*]thiochromène-3-carboxylate d'éthyle
* N-[3-(1-Oxo-2,3,7,8,9,10-hexahydro-*1H*-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)propyl]acétamide
* N-[(2-Benzyl-8,9-dihydro-*7H*-thiéno[*3,2-f*]thiochromèn-1-yl)méthyl]acétamide
* N-[2-(*3H*-Benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)éthyl]-2-bromoacétamide
* N-[3-(7-Méthyl-*7H*-thiochroméno[*6,5-b*]furan-1-yl)propyl]acétamide
* N-Méthyl-4-(8-hydroxy-7,7-diméthyl-7,8-dihydrothiéno[*3',2':3,4*]benzo[*f*]furan-1-yl) butanamide
* N-{2-[7-Amino-3-(cyclopropylméthyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
* N-{2-[7-(Diéthylamino)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide
* N-{2-[7-(Hexylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}acétamide
* N-[(6-Morpholino-2-phényl-*2H*-3-chroménYl)méthyl]acétamide
* N-[2-(3-Benzyl-*3H*-benzo[*e*]indol-9-yl)propyl]-1-cyclohexanecarboxamide
* N-[(2-Benzyl-6-éthyl-6,7-dihydrothiéno[3,2-f]quinolin-1-yl)méthyl]acétamide
* 9-[2-(Phénylacétylamino)éthyl]-1-méthyl-*3H*-benzo[*e*]indole-2-carboxylate d'éthyle
* N-[2-(4-Méthyl-1,2,3,4-tétrahydro[*f*]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide
* N-[2-(1-Hydroxy-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[*f*]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide,
* le N-{2-[7-(Méthylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide,
* le N-{2-[7-(Méthylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide,
* le N-{2-[7-(Méthylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}acétamide,
* le N-{2-[7-(Méthylsulfinyl)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl} acétamide,

* le N-{2-[7-(Méthylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl} acétamide,
* le N-{2-[7-(Benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide,
* le N-{2-[7-(Benzylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide,
* le N-{2-[7-(Benzylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide,
* le N-[2-(7-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]benzamide,
* le N-[2-(3-Benzyl-7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]-1-cyclohexanecarboxamide,
* le N-[2-(5-Mercaptobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]acétamide,
* le N-[2-(2-Benzyl-5-mercaptobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropanecarboxamide.

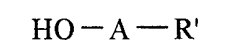
Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrale de l'invention.

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



(VIII)

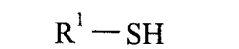
dans laquelle A et R' sont tels que définis précédemment, que l'on soumet à une déméthylation en utilisant des agents classiques comme HBr, $AlCl_3$, $AlBr_3$, BBr_3 ou des systèmes binaires acides de Lewis/nucléophiles comme $AlCl_3/PhCH_2SH$, ou BBr_3/Me_2S par exemple, pour obtenir le composé de formule (IX) :



(IX)

dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment,

- sur lequel on condense, en présence d'acide trifluorométhane sulfonique, un thiol de formule (X) :



(X)

dans laquelle R^1 est tel que défini précédemment, afin d'obtenir le composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

$$R^1—S—A—R' \qquad (I/a)$$

dans laquelle R^1, A et R' sont définis comme précédemment,

composé de formule (I/a) qui peut être obtenu, lorsque R^1 représente un groupement R_a défini comme précédemment, directement à partir du composé de formule (X) par action d'$AlCl_3$ et du thiol de formule (XI) :

$$R_a — SH \qquad (XI)$$

dans laquelle R_a est défini comme précédemment,

composé de formule (I/a) qui peut être obtenu à partir du composé de formule (I/a'), cas particulier des composés de formule (I/a) :

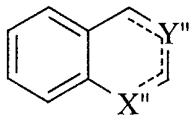
$$HS—A—R' \qquad (I/a')$$

dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment, mis en réaction en milieu basique avec un composé de formule (XII) :

$$R'^1 — M \qquad (XII)$$

dans laquelle R'^1 peut représenter toute les valeurs de R^1 à l'exception de l'hydrogène et M représente un groupe partant comme un atome d'halogène par exemple,

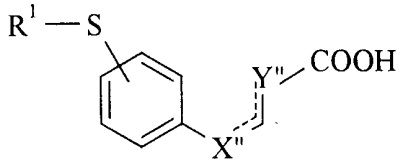
composé de formule (I/a) pouvant être par ailleurs obtenu, lorsque A représente un système cyclique de formule (XIII) :



(XIII)

dans laquelle la représentation ..... est telle que définie précédemment, Y'' représente un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2) ou une liaison, et X'' représente un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2) ou NR_0 (où R_0 est tel que défini précédemment) étant entendu que lorsque X'' représente un atome d'azote ou un groupement NR_0 alors Y'' représente une liaison,

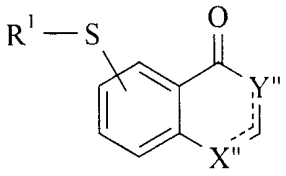
à partir d'un composé de formule (XIV) :



(XIV)

dans laquelle R^1, X'', Y'' et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

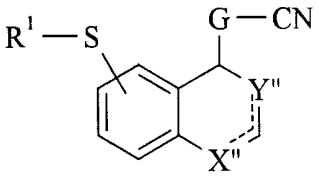
qui est cyclisé, en présence d'acide polyphosphorique pour conduire au composé de formule (XV) :



(XV)

dans laquelle R^1, X'', Y'' et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

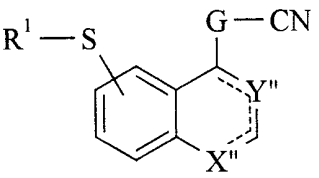
que l'on soumet à une réaction de Wittig puis à une réduction afin de conduire au composé de formule (XVI) :



(XVI)

dans laquelle R^1, X'', Y'', G et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

qui peut être oxydé afin de conduire au composé de formule (XVII) :

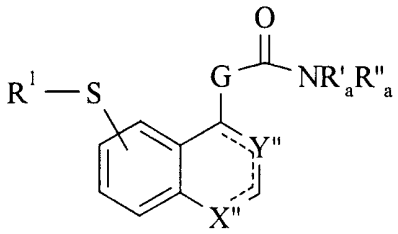


(XVII)

dans laquelle R^1, X'', Y'', G et la représentation ..... ont la même définition que précédemment,

qui est :

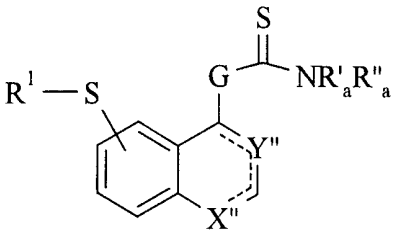
* soit hydrolysé en milieu acide ou basique puis soumis, après activation sous forme de chlorure d'acide ou en présence d'un agent de couplage, à l'action d'une amine $HNR'_aR''_a$ dans laquelle R'_a et R''_a sont définis comme précédemment afin de conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/b)

dans laquelle R^1, X'', Y'', G, R'_a, R''_a et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

que l'on peut soumettre à un agent de thionation comme le réactif de Lawesson pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/c)

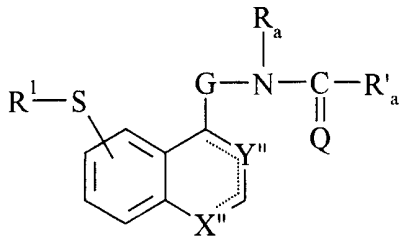
dans laquelle R^1, X'', Y'', G, R'_a, R''_a et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

* soit réduit puis mis en réaction avec :
  - un chlorure d'acyle $ClCOR'_a$ ou l'anhydride (mixte ou symétrique) correspondant pour lesquels R'_a est tel que défini précédemment, suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule (XVIII) :

$$R_{1a} — J \qquad (XVIII)$$

dans laquelle R_{1a} peut prendre toute les valeurs du groupement R_a à l'exception de l'atome d'hydrogène et J représente un groupe partant comme un atome d'halogène ou un groupement tosyle,

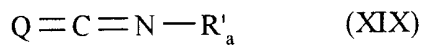
et/ou de l'action d'un agent de thionation afin de conduire au composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/d)

dans laquelle R^1, X'', Y'', G, R_a, R'_a, Q et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

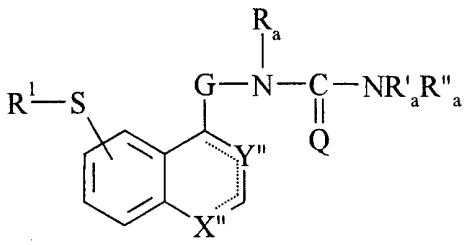
- ou avec un composé de formule (XIX) :



(XIX)

dans laquelle Q et R'_a sont définis comme précédemment,

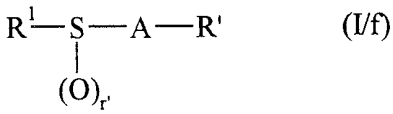
suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule (XVIII) afin de conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/e)

dans laquelle R^1, X'', Y'', G, R_a, R'_a, R''_a, Q et la représentation .... sont définis comme précédemment,

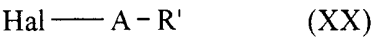
les composés (I/a) à (I/e) pouvant être mis en réaction avec un agent oxydant comme H_2O_2, $NaIO_4$, $KMnO_4$, NaOCl, ou l'acide méta-chloroperbenzoïque par exemple, pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/f)

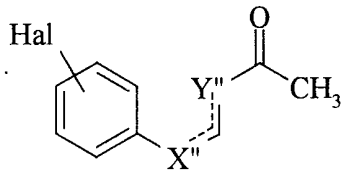
dans laquelle R^1, A et R' sont définis comme précédemment, et r' représente un entier tel que $1 \leq r' \leq 2$,

- ou composé de formule (IX) que l'on transforme, grâce à l'action de réactifs tels que $POCl_3$, PCl_5, Ph_3PBr_2, $PhPCl_4$, HBr ou HI en dérivé halogéné correspondant de formule (XX) :

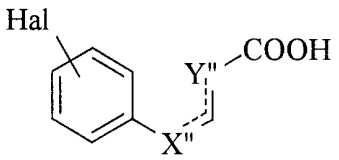


(XX)

dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène (les composés de formule (XX) pouvant être obtenus par des réactions d'échange comme par exemple le traitement d'un dérivé chloré par KF au sein de la diméthylformamide pour conduire au dérivé fluoré correspondant, ou le traitement d'un dérivé bromé par KI en présence de sels de cuivre pour conduire au dérivé iodé correspondant, composés de formule (XX) pouvant par ailleurs être obtenus à partir de composés de formule (XX_1) ou (XX_2) :



(XX_1)

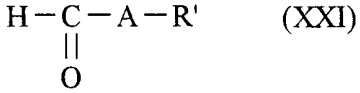


(XX_2)

dans lesquels Hal, X'' et Y'' sont définis comme précédemment),

composé de formule (XX) qui est :

- soit traité par du monoxyde de carbone et Bu_3SnH, la réaction étant catalysée par du palladium (0), pour conduire à l'aldéhyde correspondant de formule (XXI) :



(XXI)

dans laquelle A et R' sont tels que définis précédemment,

composé de formule (XXI) pouvant par ailleurs être obtenu par des techniques classiques de lithiations à partir du dérivé halogéné de formule (XX), ou par l'intermédiaire du dérivé vinylique correspondant (obtenu à partir du composé de formule (XX) par action de vinyltributylétain et de

palladium tetrakis) soumis à une ozonolyse, ou encore par formylation directe du noyau A selon une réaction de Vilsmeier par exemple,

composé de formule (XXI) que l'on soumet à un agent oxydant pour obtenir le composé de formule (XXII) :

$$HOOC-A-R' \qquad (XXII)$$

dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment, qui est transformé, après l'action de chlorure de thionyle et d'un azidure, puis d'un acide, en composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :

$$H_2N-A-R' \qquad (I/g)$$

dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment, sur lequel on condense une ou deux molécules d'un composé de formule (XVIII) pour obtenir le composé de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :

$$R'_{2a}R_{2a}N-A-R' \qquad (I/h)$$

dans laquelle A et R' ont la même signification que précédemment et R'_{2a} et R_{2a}, identiques ou différents, représentent un groupement R_a avec la condition suivante : R'_{2a} et R_{2a} ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène et ne peuvent former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique,

- ou composé de formule (XX) qui est soumis, dans des conditions de substitution nucléophile aromatique, à l'action d'une amine $R'_aR''_aNH$ dans laquelle R'_a et R''_a sont tels que définis précédemment (R'_a et R''_a peuvent entre autres former avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment), pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :

$$R'_aR''_aN-A-R' \qquad (I/i)$$

dans laquelle R'_a, R''_a, A et R' sont tels que définis précédemment,

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

Les composés (VIII) de départ sont soit commerciaux, soit décrits dans la littérature comme par exemple dans les demandes EP0447285, EP0527687, EP0562956, EP0591057, EP0662471, EP0745586, EP0709371, EP0745583, EP0721938, EP0745584, EP0737670, EP0737685, ou WO9738682.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels R représente un cycle de formule (VI) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ les composés de formule (I/a) à (I/i), que l'on cyclise selon des procédés décrits dans la littérature, comme par exemple dans les demandes EP0708099 ou WO9732871.

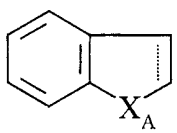
Les composés de l'invention et les compositions pharmaceutiques les contenant s'avèrent être utiles pour le traitement des troubles du système mélatoninergique.

L'invention concerne également les composés de formule (XX_A), cas particulier des composés de formule (XX) :

$$Hal - A_A - R'_A \qquad (XX_A)$$

dans laquelle :

- Hal représente un atome d'halogène (fluor, chlore, brome, iode)
- A_A représente :
  - un cycle de formule (a) :

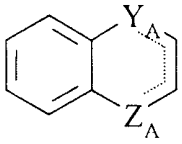


(a)

dans laquelle X_A représente un atome de soufre, ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2) ou NR_0 (dans lequel R_0 est tel que défini précédemment), et la représentation .... a la même signification que précédemment,

où l'atome d'halogène substitue le noyau benzénique et le groupement R'_A substitue le cycle à 5 chaînons,

- ou un cycle de formule (b) :



(b)

dans laquelle Y_A et Z_A, identiques ou différents représentent un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2), et la représentation .... a la même signification que précédemment,

où l'atome d'halogène substitue le noyau benzénique et le groupement R'_A substitue l'un ou l'autre des deux cycles,

les cycles de formule (a) ou (b) pouvant être substitués (en plus de l'atome d'halogène et du groupement R'_A) par un ou plusieurs groupements choisis parmi R_a, COR_a, $COOR_a$, $OCOR_a$ où R_a est tel que défini précédemment,

◆ et R'_A représente un groupement $G\text{-}R^2_A$ dans lequel G est tel que défini précédemment et R^2_A représente un groupement $-N(R_a)-C(=Q)-R'_a$ ou $-N(R_a)-C(=Q)-NR'_aR''_a$ où R_a, R'_a, R''_a et Q sont tels que définis précédemment,

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

en tant qu'intermédiaires de synthèse mais également en tant que composés utiles pour le traitement des troubles liés au système mélatoninergique.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils étaient atoxiques, doués d'une haute affinité pour les récepteurs de la mélatonine et possédaient d'importantes activités sur le système nerveux central et, en particulier, on a relevé des propriétés thérapeutiques sur les troubles du sommeil, des propriétés anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le traitement, les produits de l'invention peuvent être utilisés dans les dysfonctionnements sexuels, qu'ils possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement des cancers.

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

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

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

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

suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

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

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

Préparation 1 : Chlorydrate de 2-[7-(méthylthio)-1-naphtyl]-1-éthylamine

Stade A : Acide 4-[4-(méthylthio)phényl]-4-oxo-butanoïque

A une solution du thioanisole (20 ml, 170 mmol) dans 140 ml de tétrachloroéthane est ajouté l'anhydride succinique (17 g, 170 mmol) puis le mélange réactionnel est amené à 0°C. Le trichlorure d'aluminium (45,43 g, 341 mmol) est additionné par fractions puis le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 3h00. Après refroidissement et hydrolyse en présence d'eau glacée (500 ml) et d'acide chlorhydrique concentré (50 ml), le précipité blanc formé est filtré, rincé à l'eau et recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour conduire à l'acide souhaité.
Point de fusion = 153-155°C

Stade B : Acide 4-[4-(méthylthio)phényl]butanoïque

Une solution de l'acide obtenu au stade A (19,8 g, 88,1 mmol) dans l'acide trifluoroacétique (68 ml, 881 mmol) est amenée à 0°C puis l'hydrure de triéthylsilane (35,2 ml, 220 mmol) est ajouté goutte à goutte au moyen d'une ampoule à addition. L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 17 heures. Après hydrolyse, le précipité blanc formé est filtré, rincé à l'eau et au cyclohexane puis purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétone/toluène/cyclohexane 30/50/20) pour conduire au composé du titre.
Point de fusion = 53-55°C

Stade C : 7-(Méthylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalènone

Au moyen d'un agitateur mécanique, l'acide obtenu au stade B (10 g, 52 mmol) est chauffé à 70°C pendant 2 heures en présence de 10 fois en masse d'acide polyphosphorique (100 g). Le mélange réactionnel est hydrolysé dans la glace puis extrait par l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) pour conduire à la tétralone attendue sous la forme d'une huile jaune.

Stade D : 2-[7-(Méthylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalènylidèn]acétonitrile

Sous atmosphère inerte et à 0°C, le cyanométhylphosphonate de diéthyle (7,6 ml, 46,8 mmol) est ajouté goutte à goutte à une suspension d'hydrure de sodium (2,25 g, 46,8 mmol) dans 50 ml de tétrahydrofurane. L'agitation est maintenue à 0°C pendant 30 minutes puis le composé obtenu au stade C (6 g, 31,2 mmol) en solution dans 50 ml de tétrahydrofurane est additionné et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures. Après hydrolyse et extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 50/50) pour conduire au nitrile insaturé du titre.

Point de fusion = 60-61°C

Stade E : 2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]acétonitrile

Le composé obtenu au stade D (2 g, 9,29 mmol) est chauffé à 230°C en présence de soufre (357 mg, 11,1 mmol) pendant 16 heures. Après hydrolyse et extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20) pour conduire au composé aromatisé correspondant sous la forme d'un solide beige.

Stade F : Chlorhydrate de 2-[7-(méthylthio)-1-naphtyl]-1-éthylamine

Sous atmosphère inerte, le composé obtenu au stade E (1,93 g, 9,04 mmol) préalablement dissous dans 30 ml de tétrahydrofurane est ajouté à une solution 1M de borane dans le tétrahydrofurane

(27,1 ml, 22,1 mmol) puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures . Ensuite, une solution d'acide chlorhydrique 6N (18 ml, 108 mmol) est ajoutée très lentement et l'agitation est maintenue à reflux pendant 30 minutes supplémentaires. Après extraction à l'acétate d'éthyle, la phase aqueuse est alcalinisée par une solution de soude à 16 % puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 50/50 puis méthanol/ammoniaque 95/5) pour conduire à l'amine attendue. Cette amine est reprise par l'éther éthylique puis de l'éther éthylique saturé en acide chlorhydrique gazeux est ajouté goutte à goutte et le précipité obtenu est filtré pour conduire au chlorhydrate correspondant sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion = 199°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	61,52	6,35	5,52
% trouvé	61,60	6,33	5,45

Préparation 2 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Sous atmosphère inerte, 27,5 mmol de complexe tribromure de bore/diméthylsulfure sont dissoutes dans 100 ml de dichlorométhane et agitées pendant 15 min à température ambiante. Une solution de 13,7 mmol de N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide dans 50 ml de dichlorométhane est ajoutée, et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 30 heures. Après refroidissement, la réaction est hydrolysée avec précaution et le dichlorométhane est évaporé. Le milieu est alors extrait à l'acétate d'éthyle, les phases organiques regroupées sont lavées par une solution aqueuse de bicarbonate de potassium 1M, puis par une solution de soude 1M. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée pour conduire au composé du titre.

Préparation 3 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

On procède comme dans la Préparation 2, mais en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl) éthyl]acétamide par le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide .

Dans les préparations 4 à 125, on procède comme dans la préparation 2, mais en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl) éthyl]acétamide par le substrat de départ méthoxylé approprié.

Préparation 4 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-(2-oxotétrahydro-*1H*-1-pyrrolyl) acétamide

Préparation 5 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]benzamide

Préparation 6 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-3-(trifluorométhyl)benzamide

Préparation 7 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-thiophène carboxamide

Préparation 8 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-bromoacétamide

Préparation 9 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-4-chlorobutanamide

Préparation 10 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]heptanamide

Préparation 11 : N-[2-(8-Allyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Préparation 12 : N-[2-(8-Allyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]heptanamide

Préparation 13 : N-{2-[7-Hydroxy-8-(1-propényl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Préparation 14 : N-{2-[7-Hydroxy-8-(1-propynyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Préparation 15 : N-[2-(8-Hexyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Préparation 16 : N-[2-(8-Allyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclobutyl thiourée

Préparation 17 : N-Méthyl-2-(7-hydroxy-1-naphtyl)acétamide

Préparation 18 : N-Cyclobutyl-3-(7-hydroxy-1-naphtyl)propanamide

Préparation 19 : N-Propyl-4-(7-hydroxy-1-naphtyl)butanamide

Préparation 20 : N-Cyclopropylméthyl-2-(7-hydroxy-1-naphtyl)acétamide

Préparation 21 : N-Cyclohexyl-4-(7-hydroxy-1-naphtyl)butanamide

Préparation 22 : N-Allyl-3-(7-hydroxy-1-naphtyl)propanamide

Préparation 23 : N-Cyclobutyl-N'-[2-(7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]urée

Préparation 24 : N-Isopropyl-N'-[2-(7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]thiourée

Préparation 25 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée

Préparation 26 : N-Butyl-N'-[2-(7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]thiourée

Préparation 27 : N-Di(4-chlorophényl)méthyl-N'-[2-(7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]urée

Préparation 28 : 2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)-3-[(2-morpholinoacétyl)amino]propanoate de méthyle

Préparation 29 : 2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)-3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-propanoate de méthyle

Préparation 30 : 2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]propanoate de méthyle

Préparation 31 : O-[(7-Hydroxy-1-naphtyl)méthyl]-N-acétyl hydroxylamine

Préparation 32 : O-[(7-Hydroxy-1-naphtyl)méthyl]-N-(2-butènoyle)hydroxylamine

Préparation 33 : N-[3-(7-Hydroxy-1-naphtyl)propyl]acétamide

Préparation 34 : N-[3-(7-Hydroxy-1-naphtyl)propyl]-1-cyclohexane carboxamide

Préparation 35 : N-[3-(7-Hydroxy-1-naphtyl)propyl]-N'-propyl thiourée

Préparation 36 : N-[2-(2-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide

Préparation 37 : N-[2-(2-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-butènamide

Préparation 38 : N-[2-(2-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-1-cyclohexane carboxamide

Préparation 39 : N-[2-(2-Hydroxy-1-naphtyl)-1-méthyléthyl]propanamide

Préparation 40 : N-[2-(7-Hydroxy-3-phényl-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Préparation 41 : N-[2-(3-Benzoyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Préparation 42 : N-[2-(3-Benzoyl-7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-N'-propylurée

Préparation 43 : N-{2-[3-(Cyclopropylcarbonyl)-7-hydroxy-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclobutanecarboxamide

Préparation 44 : N-{2-[3-(Cyclopropylcarbonyl)-7-hydroxy-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée

Préparation 45 : N-[2-(3,7-Dihydroxy-1-naphtyl)éthyl]propanamide

Préparation 46 : 4-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}-6-hydroxy-2-naphtyl acétate

Préparation 47 : N-[2-(3-Benzyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]pentanamide

Préparation 48 : N-[2-(3-Benzyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]cyclohexanecarboxamide

Préparation 49 : N-Cyclohexyl-N'-[2-(3-éthyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]urée

Préparation 50 : N-{2-[3-(Cyclopropylméthyl)-7-hydroxy-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Préparation 51 : N-[(5-Hydroxybenzo[*b*]furan-3-yl)méthyloxy]-N'-propylthiourée

Préparation 52 : N-[3-(5-Hydroxybenzo[*b*]furan-3-yl)propyl]acétamide

Préparation 53 : N-[2-(5-Hydroxy-2-méthylbenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]heptanamide

Préparation 54 : N-Méthyl-4-(5-Hydroxybenzo[*b*]furan-3-yl)butanamide

Préparation 55 : N-[2-(4-Allyl-5-hydroxybenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]benzamide

Préparation 56 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]acétamide

Préparation 57 : O-[(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)méthyl]-N-thiopropionyl hydroxylamine

Préparation 58 : N-[3-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)propyl]-1-cyclopropane carboxamide

Préparation 59 : N-[(2-Benzyl-5-hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)méthyl]acétamide

Préparation 60 : N-[2-(5-Hydroxythiéno[*3,2-b*]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

Préparation 61 : N-[2-(4-Allyl-5-hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]benzamide

Préparation 62 : N-[2-(5-Hydroxy-*1H*-4-indolyl)éthyl]-1-cyclopropanecarboxamide

Préparation 63 : N-Méthyl-4-(5-hydroxybenzo-*1H*-3-indolyl)butanamide

Préparation 64 : N-[2-(5-Hydroxy-*1H*-3-indolyl)éthyl]-2-morpholinoacétamide

Préparation 65 : N-Benzyl-N'-[2-(5-hydroxy-*1H*-3-indolyl)éthyl]urée

Préparation 66 : N-[2-(5-Hydroxy-*1H*-3-indolyl)éthyl]benzamide

Préparation 67 : N-[2-(5-Hydroxy-1-méthyl-2-phényl-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl) éthyl]acétamide

Préparation 68 : N-{2-[5-Hydroxy-2-(2-méthoxyphényl)-1-méthyl-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*] pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Préparation 69 : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-5-hydroxy-1-méthyl-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Préparation 70 : N-[2-(2-Benzyl-5-Hydroxy-1-méthyl-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl] éthyl}acétamide

Préparation 71 : N-[2-(5-Hydroxy-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

Préparation 72 : N-[2-(5-Hydroxy-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl)éthyl]trifluoroacétamide

Préparation 73 : N-[2-(5-Hydroxy-2-phényl-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl)éthyl] acétamide

Préparation 74 : N-[2-(5-Hydroxy-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl)éthyl]-N'-propylurée

Préparation 75 : N-[2-(5-Hydroxy-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl)éthyl]cyclobutane carboxamide

Préparation 76 : N-[2-(5-Hydroxy-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl)éthyl]-N'-butylthiourée

Préparation 77 : N-[2-(2-Benzyl-5-hydroxybenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Préparation 78 : N-[2-(6-Hydroxy-*1H*-benzo-imidazol-1-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Préparation 79 : N-[(6-Hydroxy-3,4-dihydro-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]acétamide

Préparation 80 : N-[(6-Hydroxy-3,4-dihydro-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]cyclopropane carboxamide

Préparation 81 : N-[2-(6-Hydroxy-3,4-dihydro-*2H*-3-chrométnyl)éthyl]acétamide

Préparation 82 : N-[(6-Hydroxy-3,4-dihydro-*2H*-4-chrométnyl)méthyl]acétamide

Préparation 83 : N-[(6-Hydroxy-3,4-dihydro-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]butanamide

Préparation 84 : N-[2-(6-Hydroxy-3,4-dihydro-*2H*-4-chrométnyl)éthyl]-3-butènamide

Préparation 85 : N-[2-(6-Hydroxy-3,4-dihydro-*2H*-4-chrométnyl)éthyl]acétamide

Préparation 86 : N-[2-(6-Hydroxy-3,4-dihydro-*2H*-4-chrométnyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Préparation 87 : N-[(6-Hydroxy-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]acétamide

Préparation 88 : N-[(6-Hydroxy-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]butanamide

Préparation 89 : N-Méthyl-3-(6-hydroxy-*2H*-3-chrométnyl)propanamide

Préparation 90 : N-[(6-Hydroxy-2-phényl-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]acétamide

Préparation 91 : N-[(6-Hydroxy-2-phényl-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]butanamide

Préparation 92 : N-[2-(6-Hydroxy-3,4-dihydro-*2H*-4-thiochrométnyl)éthyl]acétamide

Préparation 93 : N-[(7-Hydroxy-3-phényl-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]acétamide

Préparation 94 : N-[(3-Benzyl-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]acétamide

Préparation 95 : N-[(7-Hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]cyclopropanecarboxamide

Préparation 96 : N-[2-(7-Hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl)éthyl-N'-propylurée

Préparation 97 : N-[2-(7-Hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)éthyl]acétamide

Préparation 98 : N-Phényl-2-(7-hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)acétamide

Préparation 99 : N-[2-(6-Hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)éthyl]acétamide

Préparation 100 : N-[3-(7-Hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)propyl]acétamide

Préparation 101 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[*d*]isoxazol-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Préparation 102 : N-(9-Hydroxy-2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*]chromèn-2-yl)acétamide

Préparation 103 : N-[(9-Hydroxy-2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*]chromèn-2-yl)méthyl]-2-cyclopropylacétamide

Préparation 104 : N-(9-Hydroxy-2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*]chromèn-1-yl)butanamide

Préparation 105 : N-[(9-Hydroxy-2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*]chromèn-1-yl)méthyl]acétamide

Préparation 106 : N-Méthyl-9-hydroxy-*3H*-benzo[*f*]chromèn-2-carboxamide

Préparation 107 : N-(4-Hydroxy-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl)propanamide

Préparation 108 : N-(4-Hydroxy-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl)-2-méthylpropanamide

Préparation 109 : N-Cyclopropyl-N'-(4-hydroxy-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl)thiourée

Préparation 110 : N-Cyclohexyl-N'-(4-hydroxy-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl)urée

Préparation 111 : N-(4,9-Dihydroxy-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl)acétamide

Préparation 112 : N-[(4-Hydroxy-2,3-dihydro-*1H*-1-phénalényl)méthyl]acétamide

Préparation 113 : N-[2-(4-Hydroxy-2,3-dihydro-*1H*-1-phénalényl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Préparation 114 : N-[(4,9-Dihydroxy-2,3-dihydro-*1H*-1-phénalényl)méthyl]-N'-méthylurée

Préparation 115 : N-(6-Hydroxy-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl)acétamide

Préparation 116 : N-(6-Hydroxy-4,5-dihydro-*3H*-benzo[*cd*]isobenzofuran-4-yl)acétamide

Préparation 117 : N-(6-Hydroxy-4,5-dihydro-*3H*-naphto[*1,8-bc*]thiophèn-4-yl)acétamide

Préparation 118 : N-Cyclobutyl-3-hydroxy-4,5-dihydro-*3H*-benzo[*cd*]isobenzofuran-4-carboxamide

Préparation 119 : N-{[2-(2-Furylméthyl)-5-hydroxybenzo[*b*]furan-3-yl]méthyl}acétamide

Préparation 120 : N-{[5-Hydroxy-2-(3-pyridylméthyl)benzo[*b*]furan-3-yl]méthyl} benzamide

Préparation 121 : N-{[5-Hydroxy-2-(3-phényl-2-propényl)benzo[*b*]thiophen-3-yl]méthyl}-1-cyclobutanecarboxamide

Préparation 122 : N-{2-[7-Hydroxy-3-naphtyl-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

Préparation 123 : 4-[2-(Benzoylamino)éthyl]-6-hydroxy-2-naphtyl-trifluorométhane sulfonate

Préparation 124 : N-{2-[7-Hydroxy-3-(3-phényl-2-propényl)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide

Préparation 125 : N-{[7-Hydroxy-3-(2-thiényl)-1-naphtyl]méthyl}butanamide

Préparation 126 : N-[2-(7-Chloro-1-naphtyl)éthyl]benzamide

On fait buller du chlore (10 mmol) dans la dichlorophénylphosphine à un flux tel que la température de réaction est maintenue entre 70 et 80°C. Après addition complète du chlore, le tétrachlorure de phénylphosphine ainsi obtenu est un liquide jaune pâle. On ajoute 10 mmol du produit obtenu dans la Préparation 5 en une seule portion, et le mélange réactionnel est chauffé à 160°C pendant la nuit. Après refroidissement, la solution est versée dans un mélange eau/glace (20 ml) et neutralisée avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 50 %. Après extraction à l'éther, les phases organiques sont séchées et concentrées sous pression réduite pour donner un résidu qui est chromatographié sur gel de silice afin d'obtenir le produit du titre pur.

Dans les préparations 127 à 133, on procède comme dans la Préparation 126 mais en utilisant le produit de départ approprié.

Préparation 127 : N-{2-[7-Chloro-8-(1-propényl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 13

Préparation 128 : N-Cyclohexyl-4-(7-chloro-1-naphtyl)butanamide

Produit de départ : Préparation 21

Préparation 129 : N-[2-(7-Chloro-3-éthyl-1-napthyl)éthyl]-N'-cyclohexylurée

Produit de départ : Préparation 49

Préparation 130 : N-[2-(5-Chloro-*1H*-4-indolyl)éthyl-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Préparation 62

Préparation 131 : N-[(6-Chloro-3,4-dihydro-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 79

Préparation 132 : N-(9-Chloro-2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*]chromèn-2-yl)acétamide

Produit de départ : Préparation 102

Préparation 133 : N-(4-Chloro-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl)-N'-cyclohexylurée

Produit de départ : Préparation 110

Préparation 134 : N-[2-(7-Bromo-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Dans un tricol de 150 ml equipé d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant surmonté d'un tube rempli de chlorure de calcium, et d'un agitateur mécanique, on verse de la triphénylphosphine (10 mmol) et de l'acétonitrile (70 ml). La solution est refroidie à l'aide d'un bain de glace en maintenant l'agitation et on additionne le brome (10 mmol). A la fin de l'addition, le bain de glace est retiré puis on ajoute le produit obtenu dans la Préparation 3 (8 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 60-70°C jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). En fin de réaction, le mélange est filtré puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de potassium, et encore une fois à l'eau puis séché sur sulfate de magnésium et concentré sous pression réduite. Le résidu est filtré sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les préparations 135 à 159, on procède comme dans la Préparation 134 en partant du réactif approprié.

Préparation 135 : N-[2-(8-Allyl-7-bromo-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclobutylthiourée

Produit de départ : Préparation 16

Préparation 136 : N-Cyclopropylméthyl-2-(7-bromo-1-naphtyl)acétamide

Produit de départ : Préparation 20

Préparation 137 : N-[2-(7-Bromo-1-naphtyl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 25

Préparation 138 : 2-(7-Bromo-1-naphtyl)-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]propanoate de méthyle

Produit de départ : Préparation 30

Préparation 139 : N-[3-(7-Bromo-1-naphtyl)propyl]-1-cyclohexane carboxamide

Produit de départ : Préparation 34

Préparation 140 : N-[2-(2-Bromo-1-naphtyl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide

Produit de départ : Préparation 36

Préparation 141 : N-[2-(3-Benzoyl-7-bromo-1-naphtyl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 42

Préparation 142 : N-[3-(5-Bromobenzo[*b*]furan-3-yl)propyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 52

Préparation 143 : N-[(2-Benzyl-5-bromobenzo[*b*]thiophèn-3-yl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 59

Préparation 144 : N-[2-(4-Allyl-5-bromobenzo[*b*]thiophèn-3-yl)éthyl]benzamide

Produit de départ : Préparation 61

Préparation 145 : N-[2-(5-Bromo-*1H*-3-indolyl)éthyl]-2-morpholinoacétamide

Produit de départ : Préparation 64

Préparation 146 : N-[2-(5-Bromo-2-(4-fluorobenzyl)-1-méthyl-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 69

Préparation 147 : **N-[2-(6-Bromo-*1H*-benzo[*b*]imidazol-1-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide**

Produit de départ : Préparation 78

Préparation 148 : **N-[(6-Bromo-3,4-dihydro-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]acétamide**

Produit de départ : Préparation 79

Préparation 149 : **N-[2-(6-Bromo-3,4-dihydro-*2H*-4-chrométnyl)éthyl]-2-phénylacétamide**

Produit de départ : Préparation 86

Préparation 150 : **N-[(6-Bromo-2-phényl-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]acétamide**

Produit de départ : Préparation 90

Préparation 151 : **N-[2-(6-Bromo-3,4-dihydro-*2H*-4-thiochrométnyl)éthyl]acétamide**

Produit de départ : Préparation 92

Préparation 152 : **N-[2-(7-Bromo-1,4-benzodioxin-2-yl)éthyl]-N'-propylurée**

Produit de départ : Préparation 96

Préparation 153 : **N-[2-(6-Bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)éthyl]acétamide**

Produit de départ : Préparation 99

Préparation 154 : **N-[(9-Bromo-2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*]chromèn-2-yl)méthyl]-2-cyclopropylacétamide**

Produit de départ : Préparation 103

Préparation 155 : **N-(4-Bromo-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl)-N'-cyclopropylthiourée**

Produit de départ : Préparation 109

Préparation 156 : **N-(6-Bromo-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl)acétamide**

Produit de départ : Préparation 115

Préparation 157 : N-Cyclobutyl-6-bromo-4,5-dihydro-*3H*-benzo[*cd*]isobenzofuran-4-carboxamide

Produit de départ : Préparation 118

Préparation 158 : N-[2-(7-Bromo-3-naphtyl)éthyl]heptanamide

Produit de départ : Préparation 122

Préparation 159 : N-{2-[7-Bromo-3-(3-phényl-2-propényl)-1-napthyl])éthyl}-2-cyclohexyl acétamide

Produit de départ : Préparation 124

Préparation 160 : N-[2-(7-Iodo-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Un mélange du produit obtenu dans la Préparation 134 (2 mmol), d'iodure de potassium (30 mmol) et d'iodure de cuivre I (10 mmol) dans l'hexaméthyl phosphoramide (6 ml) est chauffé à 150-160°C avec agitation sous atmosphère d'azote jusqu'à ce qu'un taux de conversion de 90 % soit atteint (suivi en CCM). On ajoute alors de l'acide chlorhydrique dilué puis de l'éther et la mixture est alors filtrée pour éliminer les sels de cuivre (I) insolubles. La phase organique est séparée, lavée avec une solution de sulfite de sodium, de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée pour donner un résidu que l'on chromatographie sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les préparations 161 à 185, on procède comme dans la Préparation 160, mais en remplaçant le produit de la Préparation 134 par le substrat approprié.

Préparation 161 : N-[2-(8-Allyl-7-iodo-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclobutylthiourée

Produit de départ : Préparation 135

Préparation 162 : N-Cyclopropylméthyl-2-(7-iodo-1-naphtyl)acétamide

Produit de départ : Préparation 136

Préparation 163 : N-[2-(7-Iodo-1-naphtyl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 137

Préparation 164 : **2-(7-Iodo-1-naphtyl)-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]propanoate de méthyle**

Produit de départ : Préparation 138

Préparation 165 : **N-[3-(7-Iodo-1-naphtyl)propyl]-1-cyclohexanecarboxamide**

Produit de départ : Préparation 139

Préparation 166 : **N-[2-(2-Iodo-1-naphtyl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide**

Produit de départ : Préparation 140

Préparation 167 : **N-[2-(3-Benzoyl-7-iodo-1-naphtyl)éthyl]-N'-propylurée**

Produit de départ : Préparation 141

Préparation 168 : **N-[3-(5-Iodobenzo[*b*]furan-3-yl)propyl]acétamide**

Produit de départ : Préparation 142

Préparation 169 : **N-[(2-Benzyl-5-iodobenzo[*b*]thiophen-3-yl)méthyl]acétamide**

Produit de départ : Préparation 143

Préparation 170 : **N-[2-(4-Allyl-5-iodobenzo[*b*]thiophèn-3-yl)éthyl]benzamide**

Produit de départ : Préparation 144

Préparation 171 : **N-[2-(5-Iodo-*1H*-3-indolyl)éthyl]-2-morpholinoacétamide**

Produit de départ : Préparation 145

Préparation 172 : **N-[2-(5-Iodo-2-(4-fluorobenzyl)-1-méthyl-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl) éthyl]acétamide**

Produit de départ : Préparation 146

Préparation 173 : **N-[2-(6-Iodo-*1H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide**

Produit de départ : Préparation 147

Préparation 174 : N-[(6-Iodo-3,4-dihydro-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 148

Préparation 175 : N-[2-(6-Iodo-3,4-dihydro-*2H*-4-chrométnyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Produit de départ : Préparation 149

Préparation 176 : N-[(6-Iodo-2-phényl-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 150

Préparation 177 : N-[2-(6-Iodo-3,4-dihydro-*2H*-4-thiochrométnyl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 151

Préparation 178 : N-[2-(7-Iodo-1,4-benzodioxin-2-yl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 152

Préparation 179 : N-[2-(6-Iodo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 153

Préparation 180 : N-[(9-Iodo-2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*]chromèn-2-yl)méthyl]-2-cyclopropyl acétamide

Produit de départ : Préparation 154

Préparation 181 : N-(4-Iodo-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl)-N'-cyclopropylthiourée

Produit de départ : Préparation 155

Préparation 182 : N-(6-Iodo-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl)acétamide

Produit de départ : Préparation 156

Préparation 183 : N-Cyclobutyl-6-iodo-4,5-dihydro-*3H*-benzo[*cd*]isobenzofuran-4-carboxamide

Produit de départ : Préparation 157

Préparation 184 : N-[2-(7-Iodo-3-napthyl-1-naphtyl)éthyl]heptanamide

Produit de départ : Préparation 158

Préparation 185 : N-{2-[7-Iodo-3-(3-phényl-propényl)-1-naphtyl]éthyl}-2-cyclohexyl acétamide

Produit de départ : Préparation 159

Dans les préparations 186 à 197, on procède comme dans la Préparation 134, à partir du substrat approprié.

Préparation 186 : N-[2-(7-Bromo-1-naphtyl)éthyl]-2-bromoacétamide

Produit de départ : Préparation 8

Préparation 187 : N-[2-(7-Bromo-8-hexyl-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Produit de départ : Préparation 15

Préparation 188 : N-Cyclohexyl-4-(7-bromo-1-naphtyl)butanamide

Produit de départ : Préparation 21

Préparation 189 : N-[3-(7-Bromo-1-naphtyl)propyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 33

Préparation 190 : N-[2-(2-Bromo-1-naphtyl)-1-méthyléthyl]propanamide

Produit de départ : Préparation 39

Préparation 191 : N-{2-[7-Bromo-3-(cyclopropylméhyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 50

Préparation 192 : N-Méthyl-3-(5-bromobenzo[*b*]furan-3-yl)butanamide

Produit de départ : Préparation 54

Préparation 193 : N-[2-(5-Bromothiéno[*3,2-b*]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 60

Préparation 194 : N-[2-(5-Bromo-*1H*-3-indolyl)éthyl]benzamide

Produit de départ : Préparation 66

Préparation 195 : N-[2-(2-Benzyl-5-bromobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Préparation 77

Préparation 196 : N-[(6-Bromo-2-phényl-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]butanamide

Produit de départ : Préparation 91

Préparation 197 : N-(4,9-Dibromo-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl)acétamide

Produit de départ : Préparation 111

Dans les préparations 198 à 209, on procède comme dans la Préparation 160, à partir du substrat approprié.

Préparation 198 : N-[2-(7-Iodo-1-naphtyl)éthyl]-2-bromoacétamide

Produit de départ : Préparation 186

Préparation 199 : N-[2-(7-Iodo-8-hexyl-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Produit de départ : Préparation 187

Préparation 200 : N-Cyclohexyl-4-(7-Iodo-1-naphtyl)butanamide

Produit de départ : Préparation 188

Préparation 201 : N-[3-(7-Iodo-1-naphtyl)propyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 189

Préparation 202 : N-[2-(2-Iodo-1-naphtyl)-1-méthyléthyl]propanamide

Produit de départ : Préparation 190

Préparation 203 : **N-{2-[7-Iodo-3-(cyclopropylméthyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide**

Produit de départ : Préparation 191

Préparation 204 : **N-Méthyl-4-(5-iodobenzo[*b*]furan-3-yl)butanamide**

Produit de départ : Préparation 192

Préparation 205 : **N-[2-(5-Iodothiéno[*3,2-b*]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide**

Produit de départ : Préparation 193

Préparation 206 : **N-[2-(5-Iodo-*1H*-3-indolyl)éthyl]benzamide**

Produit de départ : Préparation 194

Préparation 207 : **N-[2-(2-Benzyl-5-iodobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide**

Produit de départ : Préparation 195

Préparation 208 : **N-[(6-Iodo-2-phényl-*2H*-3-chrométyl)méhtyl]butanamide**

Produit de départ : Préparation 196

Préparation 209 : **N-[4,9-Diiodo-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl)acétamide**

Produit de départ : Préparation 197

Dans les Préparations 210 à 223, on procède comme dans la Préparation 2.

Préparation 210 : **N-[2-(5-Hydroxy-2-phénylbenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]acétamide**

Préparation 211 : **N-[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]acétamide**

Préparation 212 : **N-[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]acrylamide**

Préparation 213 : **N-[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide**

Préparation 214 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Préparation 215 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]butanamide

Préparation 216 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-N'-méthylurée

Préparation 217 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]benzamide

Préparation 218 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-2-(3,4-dichlorophényl) acétamide

Préparation 219 : N-[2-(7-Hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide

Préparation 220 : N-(8-Hydroxy-5-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalényl)acétamide

Préparation 221 : N2,5-Diméthyl-8-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalènecarboxamide

Préparation 222 : N[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-3-butènamide

Préparation 223 : N-[2-(6-Hydroxy-2,3-dihydro-*1H*-1-indényl)éthyl]acétamide

Préparation 224 : N-[2-(5-Chloro-2-phénylbenzo[*b*]thiophèn-3-yl)éthyl]acétamide

Stade A : 1-[(4-Chlorophényl)thio]-1-phénylacétone

Dans un ballon de 100 ml, on dissout, sous agitation magnétique 1 éq de 4-chlorothiophénol dans 4 éq de pyridine et 50 ml d'éther anhydre. On ajoute ensuite goutte à goutte 1,2 éq de bromophénylacétone puis on laisse agiter une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur de l'eau glacée, et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution d'HCl 1M puis à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Stade B : 5-Chloro-3-méthyl-2-phényl-1-benzothiophène

Dans un ballon de 100 ml on mélange 1 éq du composé obtenu au stade A, 10 éq d'acide polyphosphorique et 1 éq d'anhydride phosphorique. Le milieu est agité 3 heures à 180°C puis hydrolysé. Une extraction à l'éther est réalisée et la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Point de fusion = 108-109°C

Stade C : 3-(Bromométhyl)-5-chloro-2-phényl-1-benzothiophène

Dans un ballon de 100 ml on dissout 1 éq du composé obtenu au stade B dans 20 ml de CCl_4. On ajoute ensuite 1 éq de N-bromosuccinimide et 0,04 éq de peroxyde de benzoyle et le mélange est irradié au moyen d'une lampe halogène et maintenu 4 heures à reflux. En fin de réaction, l'insoluble est filtré et le tétrachlorure de carbone est évaporé. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Point de fusion = 128-129°C

Stade D : 2-(5-Chloro-2-phényl-1-benzothiophèn-3-yl)acétonitrile

1,2 éq de NaCN sont mis en suspension dans 20 ml de diméthyl sulfoxide. Le milieu est chauffé 30 minutes à 60°C puis 1 éq du dérivé obtenu au stade C est ajouté progressivement. La réaction est agitée pendant 1 heure à 60°C puis hydrolysée. On extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Point de fusion = 156-157°C

Stade E : 2-(5-Chloro-2-phényl-1-benzothiophèn-3-yl)-1-éthanamine, chlorhydrate

Dans un ballon de 100 ml on introduit sous azote 3 éq de diborane dans le tétrahydrofurane et 1 éq du nitrile obtenu au stade D, puis le mélange est porté au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, 15 éq d'HCl 6M sont ajoutés et le tétrahydrofurane est évaporé sous pression réduite. Le précipité formé est filtré et recristallisé.

Point de fusion = 291-292°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	52,12	4,10	3,78
% trouvé	52,48	4,42	3,37

Stade F : N-[2-(5-Chloro-2-phénylbenzo[*b*]thiophèn-3-yl)éthyl]acétamide

Le composé obtenu au stade E est dissout dans un mélange eau/dichlorométhane (2/3) puis 2 éq de carbonate de potassium sont ajoutés et 2 éq de chlorure d'acétyle sont additionnés goutte à goutte. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, les 2 phases sont séparées, la phase organique est lavée avec HCl 1M puis à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage, séchée sur $MgSO_4$ et évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Point de fusion = 147-149°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	65,54	4,89	4,25
% trouvé	65,55	4,90	4,25

Les préparations 225 à 235 sont obtenues en procédant comme dans la Préparation 224.

Préparation 225 : N-[2-(5-Chlorobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]acétamide

Point de fusion = 129-130°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	56,80	4,77	5,52
% trouvé	56,73	4,72	5,44

Préparation 226 : N-[2-(5-Chlorobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]acrylamide

Point de fusion = 111-113°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	58,75	4,55	5,27
% trouvé	58,65	4,58	5,14

Préparation 227 : N-[2-(5-Chlorobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide

Point de fusion = 132-134°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	46,83	2,95	4,55
% trouvé	47,10	2,99	4,47

Préparation 228 : N-[2-(5-Chlorobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-1-cyclopropanecarboxamide

Point de fusion = 161-163°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	60,10	5,04	5,01
% trouvé	60,23	5,14	4,93

Préparation 229 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]acétamide

Point de fusion = 134-136°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	48,33	4,06	4,70
% trouvé	48,65	4,14	4,72

Préparation 230 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide

Point de fusion = 144,5-145,5°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	40,92	2,58	3,98
% trouvé	41,09	2,66	4,05

Préparation 231 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]butanamide

Point de fusion = 124-125°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	51,54	4,94	4,29
% trouvé	51,41	5,01	4,35

Préparation 232 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-N'-méthylurée

Point de fusion = 174-178°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	46,01	4,18	8,94
% trouvé	45,64	4,17	8,86

Préparation 233 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]benzamide

Point de fusion = 142-145°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	56,67	3,92	3,89
% trouvé	56,76	3,94	3,82

Préparation 234 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-2-(3,4-dichlorophényl) acétamide

Point de fusion = 170-171°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	48,78	3,18	3,16
% trouvé	48,88	3,20	3,38

Préparation 235 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-3-butènamide

Point de fusion = 90-91°C

Les préparations 236 à 238 sont obtenues en procédant comme dans la Préparation 134.

Préparation 236 : N-[2-(7-Bromo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide

Préparation 237 : N-(8-Bromo-5-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalényl)acétamide

Préparation 238 : N2,5-Diméthyl-8-bromo-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalènecarboxamide

Préparation 239 : N-[2-(7-Fluoro-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide

Stade A : Acide 4-(4-Fluorophényl)-4-oxobutanoïque

Dans une fiole rodée de 500 ml, on introduit 0,4 mol de chlorure d'aluminium et 94 ml de fluorobenzène puis on ajoute, sous agitation magnétique et par petites portions 0,2 mol d'anhydride succinique. Le melange est chauffé à 60°C pendant 5 heures puis refroidi et versé dans l'eau glacée. Après acidification par une solution d'HCl 3M, le précipité formé est essoré, lavé au cyclohexane puis recristallisé.

Point de fusion = 102-103°C

Stade B : 4-(4-Fluorophényl)-4-oxobutanoate de méthyle

Dans un ballon de 500 ml, 0,092 mol du composé obtenu au stade A sont dissoutes dans 200 ml de méthanol. Le milieu est refroidi à l'aide d'un bain de glace et 0,138 mol de chlorure de thionyle sont ajoutées goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 5 heures à l'ambiante puis le méthanol est évaporé et le solide obtenu est repris par de l'éther de pétrole, essoré et utilisé directement dans le stade suivant.

Stade C : 4-(4-Fluorophényl)butanoate de méthyle

Dans un ballon de 500 ml, 0,095 mol du composé obtenu au stade B sont dissoutes dans 250 ml de méthanol. On ajoute 1 g de palladium activé sur charbon à 10 % et on laisse sous agitation magnétique et sous atmosphère d'hydrogène pendant 12 heures. Le charbon palladié est ensuite filtré et le méthanol évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice.

Stade D : Acide 4-(4-Fluorophényl)butanoïque

Dans un ballon de 500 ml on introduit 0,076 mol du composé obtenu au stade C puis on ajoute 250 ml d'eau et 0,152 mol de NaOH. La réaction est agitée pendant 12 heures à l'ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite acidifié avec HCl 3M et extrait 2 fois par de l'éther éthylique. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous pression réduite pour obtenir le produit du titre sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion = 38°C

Stade E : 7-Fluoro-3,4-dihydro-1(*2H*)-naphtalènone

Dans un ballon de 500 ml, 0,055 mol du composé obtenu au stade D sont introduites avec 100 g d'acide polyphosphorique. Le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 4 heures. Le mélange est ensuite refroidi et versé dans l'eau, puis le précipité formé est séché et recristallisé.

Point de fusion = 57°C

Stade F : 2-[7-Fluoro-3,4-dihydro-1(*2H*)-naphtalènylidène]acétonitrile

Dans un tricol de 250 ml, 1,6 éq de NaH sont mis en suspension dans 130 ml de THF anhydre sous atmosphère d'azote. Le milieu est refroidi dans un bain de glace/sel et 1,6 éq de cyanométhylènephosphonate de diéthyle dans 40 ml de THF sont ajoutés goutte à goutte. La réaction est agitée pendant 45 minutes puis 1 éq du composé obtenu au stade E dans 70 ml de THF sont ajoutés goutte à goutte toujours à froid. Le milieu est agité pendant 4 heures puis versé sur un mélange glace/eau, acidifié avec une solution d'HCl 3M et extrait 3 fois par de l'éther éthylique. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, évaporée sous pression réduite et le résidu obtenu est recristallisé.

Point de fusion = 124-125°C

Stade G :2-(7-Fluoro-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)-1-éthylamine, chlorhydrate

0,011 mol du composé obtenu dans le stade F sont dissoutes dans 100 ml d'alcool à 95° et introduites dans un autoclave de 400 ml puis 0,5 g de Nickel de Raney sont ajoutés. La solution

est saturée par de l'ammoniac gaz et l'hydrogène est introduit jusqu'à obtention d'une pression de 50 bars. Le milieu réactionnel est agité pendant 5 heures à 60 °C puis refroidi, filtré et évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est dissoute dans de l'éther éthylique anhydre et on ajoute goutte à goutte une solution d'éther éthylique saturée en acide chlorhydrique gaz. Le précipité formé est essoré et recristallisé.

Point de fusion = 121-122°C

Stade H : N-[2-(7-Fluoro-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide

1 éq du composé obtenu au stade G est dissous dans 4 ml de pyridine, refroidi dans un bain de glace avant d'ajouter goutte à goutte 3 éq d'anhydride acétique. Le milieu réactionnel est agité 5 heures à l'ambiante puis versé dans une solution d'HCl 3M et extrait à l'éther éthylique. La phase organique est lavée par une solution de carbonate de potassium à 10 % puis à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous pression réduite. L'huile obtenue est précipitée dans un mélange éther éthylique/éther de pétrole (1/2) et le précipité formé est essoré et recristallisé.

Point de fusion = 58-59°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	71,40	7,71	5,95
% trouvé	71,40	7,79	5,66

Préparation 240 : N-[2-(6-Bromo-2,3-dihydro-*1H*-1-indényl)éthyl]acétamide

On procède comme dans la Préparation 134.

Préparation 241 : N-[2-(6-Iodo-2,3-dihydro-*1H*-1-indényl)éthyl]acétamide

On procède comme dans la Préparation 160.

Préparation 242 : N-[2-(7-Bromo-3-phényl-1-naphtyl)éthyl]acétamide

On procède comme dans la Préparation 134.

Préparation 243 : N-[2-(7-Iodo-3-phényl-1-naphtyl)éthyl]acétamide

On procède comme dans la Préparation 160.

Préparation 244 : N-[2-(7-Iodo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide

On procède comme dans la Préparation 160.

Préparation 245 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]acétamide

On procède comme dans la Préparation 134.

Préparation 246 : N-[2-(5-Iodobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]acétamide

On procède comme dans la Préparation 160.

Les Préparations 247 à 257 sont obtenues en procédant comme dans la Préparation 224.

Préparation 247 : N-[2-(5-Bromo-1-benzothiophèn-3-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

Point de fusion = 147-148,2°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	57,76	4,31	3,74
% trouvé	57,77	4,33	3,85

Préparation 248 : N-[2-(5-Bromo-1-benzothiophèn-3-yl)éthyl]-3,4-dichlorobenzamide

Point de fusion = 170-171°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	48,78	3,18	3,16
% trouvé	48,88	3,20	3,38

Préparation 249 : **N-[2-(5-Bromo-1-benzothiophèn-3-yl)éthyl]-2-furamide**

Point de fusion = 87-88°C

Préparation 250 : **N-[2-(5-Chloro-1-benzothiophèn-3-yl)éthyl]-2-butynamide**

Point de fusion = 79-80°C

Préparation 251 : **4-Chloro-N-[2-(5-chloro-1-benzothiophèn-3-yl)éthyl]butanamide**

Point de fusion = 83-84°C

Préparation 252 : **N-[2-(5-Chloro-1-benzothiophèn-3-yl)éthyl]-2-furamide**

Point de fusion = 70-71°C

Préparation 253 : **N-[2-(5-Bromo-2-phényl-1-benzothiophèn-3-yl)éthyl]acétamide**

Point de fusion = 140-141°C

Préparation 254 : **N-[2-(5-Chloro-1-benzothiophèn-3-yl)éthyl]-3-phényl-2-propènamide**

Point de fusion = 162-163°C

Préparation 255 : **N-[2-(5-Bromo-1-benzothiophèn-3-yl)éthyl]-3-phényl-2-propènamide**

Point de fusion = 152-153°C

Préparation 256 : **N-[2-(5-Chloro-1-benzothiophèn-3-yl)éthyl]-4-phényl-3-butènamide**

Point de fusion = 116-117°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	67,49	5,09	3,93
% trouvé	66,99	5,22	3,97

Préparation 257 : **N-[2-(5-Bromo-1-benzothiophèn-3-yl)éthyl]-4-phényl-3-butènamide**

Point de fusion = 130-131°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	60,00	4,53	3,50
% trouvé	60,19	4,61	3,51

Préparation 258 : N-[2-(5-Chloro-1-benzothiophèn-3-yl)éthyl]-3-butènamide

Point de fusion = 76-77°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	51,86	4,35	4,32
% trouvé	51,86	4,30	4,16

Préparation 259 : N-[2-(5-Bromo-2-phényl-1-benzothiophèn-3-yl)éthyl]-3-butènamide

Point de fusion = 109-111°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	60,01	4,53	3,50
% trouvé	59,97	4,48	3,24

Préparation 260 : 2-Bromo-N-[2-(5-chloro-1-benzothiophèn-3-yl)éthyl]acétamide

Préparation 261 : 2-Bromo-N-[2-(5-bromo-1-benzothiophèn-3-yl)éthyl]acétamide

EXEMPLE 1 : N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

A 0°C et sous forte agitation, le carbonate de potassium (1,98 mmol) et le chlorure d'acétyle (1,82 mmol) sont ajoutés à une solution du produit obtenu dans la Préparation 1 (1,65 mmol) dans un mélange de dichlorométhane et d'eau (2/1 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes puis les deux phases sont séparées. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétone/toluène/cyclohexane 30/50/20) puis recristallisé dans un mélange de cyclohexane et de toluène pour conduire à l'acétamide du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion = 104-106°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	69,49	6,60	5,40
% trouvé	69,78	6,44	5,36

EXEMPLE 2 : N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}butanamide

En procédant comme dans l'Exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure de butanoyle, on obtient le produit du titre.

Point de fusion = 55-57°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	71,04	7,36	4,87
% trouvé	70,87	7,52	5,15

EXEMPLE 3 : N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

En procédant comme dans l'Exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure de l'acide cyclopropanecarboxylique, on obtient le produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion = 96-98°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	71,54	6,71	4,91
% trouvé	71,34	6,56	4,95

EXEMPLE 4 : N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide

A 0°C, la pyridine (2,21 mmol) et l'anhydride trifluoroacétique (1,61 mmol) sont ajoutés successivement à une solution du produit obtenu dans la Préparation 1 (1,47 mmol) dans 5 ml de dichlorométhane. L'agitation est maintenue 16 heures à température ambiante puis le mélange est lavé à l'eau, séché sur sulfate de magnésium et évaporé. Le résidu est chromatographié sur gel de

silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 50/50) puis recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'eau pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion = 94-96°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	57,50	4,50	4,47
% trouvé	57,11	4,49	4,49

EXEMPLE 5 : N-Méthyl-N'-{2-[7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}urée

A température ambiante l'isocyanate de méthyle (2,20 mmol) est ajouté à une solution du produit obtenu dans la Préparation 1 (1,84 mmol) dans 8 ml de pyridine. L'agitation est maintenue 16 heures à température ambiante puis le mélange réactionnel est hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 3N puis à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant acétone/toluène/cyclohexane 40/40/20) puis recristallisé dans le toluène pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion = 156-158°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	65,66	6,61	10,21
% trouvé	65,61	6,49	9,92

EXEMPLE 6 : N-{2-[3-Benzoyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

A 0°C, le chlorure de benzoyle (4,44 mmol) est ajouté goutte à goutte à une suspension du trichlorure d'aluminium (7,40 mmol) dans 15 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 30 minutes puis le composé obtenu dans l'Exemple 1 en solution dans 10 ml de dichlorométhane est additionnée goutte à goutte et l'agitation est maintenue 16 heures. Après hydrolyse, les deux phases sont séparées, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant acétone/toluène/cyclohexane 30/50/20) et recristallisé dans un mélange de cyclohexane et de toluène pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion = 126-128°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	72,70	5,82	3,85
% trouvé	72,66	5,95	3,84

EXEMPLE 7 : N-{2-[3-Benzyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Une solution du produit obtenu dans l'Exemple 6 (2,06 mmol) dans l'acide trifluoroacétique (20,6 mmol) est amenée à 0°C puis l'hydrure de triéthylsilane (6,18 mmol) est ajouté goutte à goutte. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant une semaine puis un quatrième équivalent d'hydrure de triéthylsilane est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures supplémentaires, puis hydrolysé et extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : acétone/toluène/cyclohexane 30/50/20) puis recristallisé deux fois dans le toluène pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion = 126-128°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	75,61	6,63	4,01
% trouvé	75,72	6,70	4,04

EXEMPLE 8 : N-{2-[7-(Ethylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On place sous atmosphère d'azote et sous agitation dans un bicol le produit obtenu dans la Préparation 2 (0,01 mmol) dilué dans l'acide trifluorométhane sulfonique (0,03 mmol). L'éthanethiol (0,015 mmol) est ajouté et le mélange est porté à 65°C à l'aide d'un bain d'huile pendant 2 heures. Après avoir refroidi le milieu réactionnel, on le verse dans un mélange eau/glace. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont lavées successivement à l'eau, avec une solution de soude à 10 % puis encore à l'eau. Après séchage, sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle 50/50) pour donner le produit du titre pur.

Point de fusion = 65-66°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	70,29	7,00	5,12
% trouvé	70,21	7,04	5,10

EXEMPLE 9 : N-{2-[7-(Propylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

En procédant comme dans l'Exemple 8 mais en remplaçant l'éthanethiol par le propanethiol, on obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% calculé	71,04	7,36	4,87
% trouvé	71,26	7,49	4,75

EXEMPLE 10 : N-[2-(7-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]benzamide

A une solution d'hydroxyde de potassium (10 mmol) dissoute dans 15 ml d'eau et 16 ml de tétrahydrofurane, on additionne le produit obtenu dans la Préparation 5 (9 mmol) en maintenant l'agitation. La solution est refroidie à l'aide d'un bain de glace et de sel et on ajoute goutte à goutte le chlorure diméthylthiocarbamoyle (9 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (15 ml) sans agitation. Après une demi-heure d'agitation en maintenant le froid, le milieu réactionnel est extrait au chloroforme. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est repris dans le diphényléther (10 ml) et porté au reflux pendant une heure sous atmosphère d'azote. Le diphényléther est évaporé sous pression réduite jusqu'à obtention d'une solution d'environ 2 ml. Les 2 ml de distillat encore chauds sont versés avec précaution dans 50 ml d'hexane pour donner après refroidissement un solide isolé par filtration.

Le solide ainsi collecté est additionné à une solution d'hydroxyde de potassium (380 mg) dissout dans un mélange eau/méthanol (1 ml/10 ml). La solution est portée au reflux pendant 12 heures puis refroidie et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris avec 20 ml de chloroforme et extrait 3 fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et

concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Les Exemples 11 à 36 sont obtenus en procédant comme dans l'Exemple 10 à partir du composé hydroxylé approprié.

EXEMPLE 11 : N-[2-(7-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]heptanamide

Produit de départ : Préparation 10

EXEMPLE 12 : N-[2-(8-Allyl-7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclobutylthiourée

Produit de départ : Préparation 16

EXEMPLE 13 : N-Cyclohexyl-4-(7-mercapto-1-naphtyl)butanamide

Produit de départ : Préparation 21

EXEMPLE 14 : N-Méthyl-N'-propyl-N-[2-(7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]urée

Produit de départ : Préparation 25

EXEMPLE 15 : N-Di-(4-Chlorophényl)méthyl-N'-[2-(7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]urée

Produit de départ : Préparation 27

EXEMPLE 16 : N-[3-(7-Mercapto-1-naphtyl)propyl]-1-cyclohexanecarboxamide

Produit de départ : Préparation 34

EXEMPLE 17 : N-[2-(2-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide

Produit de départ : Préparation 36

EXEMPLE 18 : N-[2-(3-Benzoyl-7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 42

EXEMPLE 19 : N-[2-(3-Benzyl-7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]-1-cyclohexanecarboxamide

Produit de départ : Préparation 48

EXEMPLE 20 : N-[2-(5-Mercaptobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 56

EXEMPLE 21 : N-[2-(4-Allyl-5-mercaptobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]benzamide

Produit de départ : Préparation 61

EXEMPLE 22 : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-1-méthyl-5-mercapto-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 69

EXEMPLE 23 : N-[2-(2-Phényl-5-mercapto-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl)éthyl]-3-butènamide

Produit de départ : Préparation 73

EXEMPLE 24 : N-[2-(2-benzyl-5-mercaptobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Préparation 77

EXEMPLE 25 : N-[(6-Mercapto-3,4-dihydro-*2H*-4-chrométnyl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 82

EXEMPLE 26 : N-Méthyl-3-(6-mercapto-*2H*-3-chrométnyl)propanamide

Produit de départ : Préparation 89

EXEMPLE 27 : N-[2-(6-Mercapto-3,4-dihydro-*2H*-4-thiochrométnyl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 92

EXEMPLE 28 : N-[(3-Benzyl-7-mercapto-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 94

EXEMPLE 29 : N-[2-(6-Mercapto-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 99

EXEMPLE 30 : N-[2-(5-Mercaptobenzo[*d*]isoxazol-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Préparation 101

EXEMPLE 31 : N-Méthyl-9-mercaptobenzo-*3H*-benzo[*f*]chromène-2-carboxamide

Produit de départ : Préparation 106

EXEMPLE 32 : N-Cyclohexyl-N'-(4-mercapto-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl)urée

Produit de départ : Préparation 110

EXEMPLE 33 : N-[2-(4-Mercapto-2,3-dihydro-*1H*-1-phénalényl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Préparation 113

EXEMPLE 34 : N-{[2-(2-Furylméthyl)-5-mercaptobenzo[*b*]thiophen-3-yl]méthyl} acétamide

Produit de départ : Préparation 119

EXEMPLE 35 : N-{[2-(3-Phényl-2-propényl)-5-mercaptobenzo[*b*]thiophen-3-yl]méthyl}-1-cyclobutanecarboxamide

Produit de départ : Préparation 121

EXEMPLE 36 : N-{[7-Mercapto-3-(2-thiényl)-1-naphtyl]méthyl}butanamide

Produit de départ : Préparation 125

Dans les Exemples 37 à 170, on procède comme dans l'Exemple 8, en remplaçant l'éthanethiol par le thiol approprié et le N-[2-(7-hydroxy-1-napthyl)éthyl]acétamide par le composé hydroxylé approprié.

(*Remarque :* Lorsque le thiol utilisé est instable, il est préparé extemporanément et stocké sous argon).

EXEMPLE 37 : N-{2-[7-(Allylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide

Produits de départ : Préparation 3 et 2-propène-1-thiol

EXEMPLE 38 : N-{2-[7-(Cyclohexylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-thiophènecarboxamide

Produits de départ : Préparation 7 et cyclohexanethiol

EXEMPLE 39 : N-{2-[7-(Benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

Produits de départ : Préparation 10 et benzylthiol

EXEMPLE 40 : N-{2-[7-(2-Propynylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-bromoacétamide

Produits de départ : Préparation 8 et 2-propyne-1-thiol

EXEMPLE 41 : N-{2-[7-((4-Méthylphényl)thio)-1-naphtyl]éthyl}-3-(trifluorométhyl) benzamide

Produits de départ : Préparation 6 et 4-méthylphénylthiol

EXEMPLE 42 : 2-{[8-(2-{[2-(2-Oxotétrahydro-*1H*-1-pyrrolyl)acétyl]amino}éthyl)-2-naphtyl]thio}benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 4 et 2-mercaptobenzoate de méthyle

EXEMPLE 43 : N-{2-[7-((Cyclopropylméthyl)thio)-1-naphtyl]éthyl}-4-chlorobutanamide

Produits de départ : Préparation 9 et cyclopropylméthanethiol

EXEMPLE 44 : N-{2-[8-Allyl-7-(isopropylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 11 et isopropanethiol

EXEMPLE 45 : N-{2-[8-Allyl-7-(2-pyridylthio)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

Produits de départ : Préparation 12 et 2-pyridinethiol

EXEMPLE 46 : 4-{[8-(2-(Acétylamino)éthyl)-1-propényl-2-naphtyl]thio}butanoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 13 et 4-mercaptobutanoate de méthyle

EXEMPLE 47 : N-{2-[7-(2-Butynylthio)-8-(2-propynyl)-1-naphtyl]éthyl}-2-acétamide

Produits de départ : Préparation 14 et 2-propynyl-1-thiol

EXEMPLE 48 : N-{2-[8-Hexyl-7-(hexylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide

Produits de départ : Préparation 15 et hexanethiol

EXEMPLE 49 : N-{2-[8-Allyl-7-(benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}-N'-cyclobutylthiourée

Produits de départ : Préparation 16 et benzylthiol

EXEMPLE 50 : N-{2-[8-Hexyl-7-(cyclohexylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide

Produits de départ : Préparation 15 et cyclohexanethiol

EXEMPLE 51 : N-Méthyl-2-[7-(cyclopentylthio)-1-naphtyl]acétamide

Produits de départ : Préparation 17 et cyclopentanethiol

EXEMPLE 52 : N-Cyclobutyl-3-[7-(2-propynylthio)-1-naphtyl]propanamide

Produits de départ : Préparation 18 et 2-propynyl-1-thiol

EXEMPLE 53 : N-Propyl-4-[7-(benzylthio)-1-naphtyl]butanamide

Produits de départ : Préparation 19 et benzylthiol

EXEMPLE 54 : N-Cyclopropylméthyl-2-[7-(*1H*-5-imidazolylthio)-1-naphtyl]acétamide

Produits de départ : Préparation 20 et 1H-5-imidazolylthiol

EXEMPLE 55 : N-Cyclohexyl-4-[7-(phénylthio)-1-naphtyl]butanamide

Produits de départ : Préparation 21 et benzènethiol

EXEMPLE 56 : N-Allyl-3-[7-(néopentylthio)-1-naphtyl]propanamide

Produits de départ : Préparation 22 et néopentylthiol

EXEMPLE 57 : N-Cyclobutyl-N'-{2-[7-(2-propynylthio)-1-naphtyl]éthyl}urée

Produits de départ : Préparation 23 et 2-propynyl-1-thiol

EXEMPLE 58 : N-Isopropyl-N'-{2-[7-((4-(trifluorométhyl)benzyl)thio)-1-naphtyl]éthyl} urée

Produits de départ : Préparation 24 et 4-trifluorométhylbenzylthiol

EXEMPLE 59 : N-{2-[7-(*Tert*-butylthio)-1-naphtyl]éthyl}-N-méthyl-N'-propylurée

Produits de départ : Préparation 25 et tert-butylthiol

EXEMPLE 60 : 2-{[8-(2-[((butylamino)carbothioyl)amino]éthyl)-2-naphtyl]thio}benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 26 et 2-mercaptobenzoate de méthyle

EXEMPLE 61 : N-Di-(4-chlorophényl)méthyl-N'-{2-[7-(2-pyridylthio)-1-naphtyl]éthyl} urée

Produits de départ : Préparation 27 et 2-pyridinethiol

EXEMPLE 62 : N-{2-[7-(Cyclopentylthio)-1-naphtyl]éthyl}-N-méthyl-N'-propylurée

Produits de départ : Préparation 25 et cyclopentanethiol

EXEMPLE 63 : 4-{[8-(2-Méthoxy-1-{[(2-morpholinoacétyl)amino]méthyl}-2-oxoéthyl)-2-naphtyl]thio}butanoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 28 et 4-mercaptobutanoate de méthyle

EXEMPLE 64 : 3-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-2-[7-(2-propynylthio)-1-naphtyl] propanoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 29 et 2-propynethiol

EXEMPLE 65 : 2-[7-(Phénylthio)-1-naphtyl]-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]propanoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 30 et benzènethiol

EXEMPLE 66 : 2-{[7-(Cyclopropylméthyl)thio]-1-naphtyl}-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl) amino]propanoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 30 et cyclopropylméthylthiol

EXEMPLE 67 : O-{2[7-(2-Propynylthio)-1-naphtyl]méthyl}-N-acétyl-hydroxylamine

Produits de départ : Préparation 31 et 2-propynethiol

EXEMPLE 68 : O-{[7-(Phénylthio)-1-naphtyl]méthyl}-N-(2-buténoyle)hydroxylamine

Produits de départ : Préparation 32 et benzènethiol

EXEMPLE 69 : O-{[7-(Cyclohexylméthylthio)-1-naphtyl]méthyl}-N-acétylhydroxylamine

Produits de départ : Préparation 31 et cyclohexylméthanethiol

EXEMPLE 70 : N-{3-[7-(1-Propénylthio)-1-naphtyl]propyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 33 et 1-propénethiol

EXEMPLE 71 : N-{3-[7-(Butylthio)-1-naphtyl]propyl}-1-cyclohexanecarboxamide

Produits de départ : Préparation 34 et butanethiol

EXEMPLE 72 : N-{3-[7-(Benzylthio)-1-naphtyl]propyl}-N'-propylthiourée

Produits de départ : Préparation 35 et benzylthiol

EXEMPLE 73 : N-{3-[7-([1-Isopropyl-2-propynyl]thio)-1-naphtyl]propyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 33 et 1-isopropyl-2-propynylthiol

EXEMPLE 74 : N-{2-[2(Phénylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide

Produits de départ : Préparation 36 et benzènethiol

EXEMPLE 75 : N-{2-[2-(2-Pyridylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-butènamide

Produits de départ : Préparation 37 et 2-pyridinethiol

EXEMPLE 76 : N-{2-[2-(2-Cyclohexenylthio)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclohexane carboxamide

Produits de départ : Préparation 38 et 2-cyclohexenylthiol

EXEMPLE 77 : N-{1-Méthyl-2-[2-(propylthio)-1-naphtyl]éthyl}propanamide

Produits de départ : Préparation 39 et propanethiol

EXEMPLE 78 : N-{2-[7-(Allylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 40 et 2-propènethiol

EXEMPLE 79 : N-{2-[7-(Benzylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 40 et benzylthiol

EXEMPLE 80 : 2-{[8-(2-[Acétylamino]éthyl)-6-benzoyl-2-naphtyl]thio}benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 41 et 2-mercaptobenzoate de méthyle

EXEMPLE 81 : N-{2-[3-Benzoyl-7-(2-propynylthio)-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée

Produits de départ : Préparation 42 et 2-propynylthiol

EXEMPLE 82 : N-{2-[3-(Cyclopropylcarbonyl)-7-(isopropylthio)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclobutanecarboxamide

Produits de départ : Préparation 43 et isopropanethiol

EXEMPLE 83 : N-{2-[7-(Cyclopentylthio)-3-(cylclopropylcarbonyl)-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée

Produits de départ : Préparation 44 et cyclopentanethiol

EXEMPLE 84 : N-{2-[3,7-Di-(1-propénylthio)-1-naphtyl]éthyl}propanamide

Produits de départ : Préparation 45 et 1-propènethiol

Remarque : *On procède comme dans les exemples précédents mais on utilise deux fois plus d'équivalents du thiol.*

EXEMPLE 85 : 4-{[6-(Acétyloxy)-8-(2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl)-2-naphtyl]thio}butanoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 46 et 4-mercaptobutanoate de méthyle

EXEMPLE 86 : N-{2-[(3-Benzyl-7-[(2,5-dihydro-*1H*-4-imidazolylthio]éthyl)-1-naphtyl] éthyl}pentanamide

Produits de départ : Préparation 47 et 2,5-dihydro-1H-4-imidazolethiol

EXEMPLE 87 : N-{2-[3-Benzyl-7-(benzylthio)-1-napthyl]éthyl}-N'-cyclohexylurée

Produits de départ : Préparation 48 et benzylthiol

EXEMPLE 88 : N-Cyclohexyl-N'-{2-[3-éthyl-7-(isobutylthio)-1-naphtyl]éthyl}urée

Produits de départ : Préparation 49 et isobutanethiol

EXEMPLE 89 : N-{2[3-(Cyclopropylméthyl)-7-(hexylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 50 et hexanethiol

EXEMPLE 90 : N-{[5-(Phénylthio)benzofuran-3-yl]méthyloxy}-N'-propylthiourée

Produits de départ : Préparation 51 et benzènethiol

EXEMPLE 91 : N-{3-[5-([1-Méthyl-2-propynyl]thio)benzo[*b*]furan-3-yl]propyl} acétamide

Produits de départ : Préparation 52 et 1-méthyl-2-propynethiol

EXEMPLE 92 : N-[2-(2-Méthyl-5-{[4-(trifluorométhyl)benzyl]thio}benzo[*b*]furan-3-yl) éthyl]heptanamide

Produits de départ : Préparation 53 et 4-trifluorométhylbenzènethiol

EXEMPLE 93 : N-Méthyl-4-[5-(cyclohexylthio)benzo[*b*]furan-3-yl]butanamide

Produits de départ : Préparation 54 et cyclohexanethiol

EXEMPLE 94 : N-{2-(4-Allyl-[5-[(3-phényl-2-propényl)thio]benzo[*b*]furan-3-yl]éthyl} benzamide

Produits de départ : Préparation 55 et 3-phényl-2-propanethiol

EXEMPLE 95 : N-{2-[5-(2-Pyridylthio)benzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 56 et 2-pyridinethiol

EXEMPLE 96 : O-{[5-([1-(*Tert*-butyl)-2-propynyl]thio)benzothiophen-3-yl]méthyl}-N-thiopropionylhydroxylamine

Produits de départ : Préparation 57 et 1-tert-butyl-2-propynethiol

EXEMPLE 97 : N-{3-[5-(Benzylthio)benzo[*b*]thiophen-3-yl]propyl}-1-cyclopropane carboxamide

Produits de départ : Préparation 58 et benzylthiol

EXEMPLE 98 : N-{[2-Benzyl-5-(3-buténylthio)benzo[*b*]thiophen-3-yl]méthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 59 et 3-butènethiol

EXEMPLE 99 : 2{[3-(Acétylamino]méthyl)thiéno[*3,2-b*]pyridin-5-yl]thio}benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 60 et 2-mercaptobenzoate de méthyle

EXEMPLE 100 : N-{2-[4-Allyl-5-(allylthio)benzo[*b*]thiophen-3-yl]éthyl}benzamide

Produits de départ : Préparation 61 et 2-propène-1-thiol

EXEMPLE 101 : N-{2-[5-({3-Phényl-2-propényl}thio)-*1H*-4-indolyl]éthyl}-1-cyclopropane carboxamide

Produits de départ : Préparation 62 et 3-phényl-2-propènethiol

EXEMPLE 102 : N-Méthyl-4-[5-(2-propynylthio)-*1H*-3-indolyl]butanamide

Produits de départ : Préparation 63 et 2-propynethiol

EXEMPLE 103 : N-{2-[5-(2-Pyridylthio)-*1H*-3-indolyl]éthyl}-2-morpholinoacétamide

Produits de départ : Préparation 64 et 2-pyridinethiol

EXEMPLE 104 : N-Benzyl-N'-{2-[5-(*tert*-butylthio)-*1H*-3-indolyl]éthyl}urée

Produits de départ : Préparation 65 et tert-butylthiol

EXEMPLE 105 : N-{2-[5-([Cyclopentylméthyl]thio)-*1H*-3-indolyl]éthyl}benzamide

Produits de départ : Préparation 66 et cyclopentylméthanethiol

EXEMPLE 106 : N-{2-[1-Méthyl-2-Phényl-5-(propylthio)-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 67 et propanethiol

EXEMPLE 107 : N-{2-[2-(2-Méthoxyphényl)-1-méthyl-5-(2-propynylthio)-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 68 et 2-propynethiol

EXEMPLE 108 : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-1-méthyl-5-{[4-(trifluorométhyl)benzyl]thio}-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 69 et 4-trifluorométhylbenzylthiol

EXEMPLE 109 : N-[2-(2-Benzyl-1-méthyl-5-[(3-phényl-2-propényl)thio]-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

Produits de départ : Préparation 70 et 3-phényl-2-propènethiol

EXEMPLE 110 : N-{2-[5-(2-Pyridylthio)-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 71 et 2-pyridinethiol

EXEMPLE 111 : N-{2-[5-(1-Propénylthio)-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide

Produits de départ : Préparation 72 et 1-propènethiol

EXEMPLE 112 : N-{2-[5-([1-Cyclohexyl-2-propynyl]thio)-2-phényl-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 73 et 1-cyclohexyl-2-propynethiol

EXEMPLE 113 : N-{2-[5-(2-Cyclohexénylthio)-2-phényl-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 73 et 2-cyclohexènethiol

EXEMPLE 114 : 2-{[3-(2-[(Cyclobutylcarbonyl)amino]éthyl)-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-5-yl]thio}benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 75 et 2-mercaptobenzoate de méthyle

EXEMPLE 115 : N-{2-[5-(Benzylthio)-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl}-N'-butyl thiourée

Produits de départ : Préparation 76 et benzylthiol

EXEMPLE 116 : N-{2-[5-(Allylthio)-2-benzylbenzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropane carboxamide

Produits de départ : Préparation 77 et 2-propènethiol

EXEMPLE 117 : N-{2-[5-(*Tert*-butylthio)-2-benzylbenzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

Produits de départ : Préparation 77 et tert-butylthiol

EXEMPLE 118 : N-{2-[6-(2-Cyclohexenylthio)-*1H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

Produits de départ : Préparation 78 et 2-cyclohexenethiol

EXEMPLE 119 : N-{2-[5-(3-Butynylthio)-2-benzylbenzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

Produits de départ : Préparation 77 et 3-butynylthiol

EXEMPLE 120 : N-{2-[5-(Propylthio)-2-phénylbenzo[*b*]thiophèn-3-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 210 et propylthiol

EXEMPLE 121 : N-{[6-([1-Méthyl-*1H*-2-imidazolyl]thio)-3,4-dihydro-*2H*-3-yl-chrométnyl] méthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 79 et 1-méthyl-1H-2-imidazolylthiol

EXEMPLE 122 : N-{[6-(Allylthio)3,4-dihydro-*2H*-3-chrométnyl]méthyl}-1-cyclopropane carboxamide

Produits de départ : Préparation 80 et 2-propènethiol

EXEMPLE 123 : N-{2-[5-(2-Cyclohexenylthio)benzo[*b*]thiophèn-3-yl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 211 et 2-cyclohexènethiol

EXEMPLE 124 : N-{[6-(Benzylthio)-3,4-dihydro-*2H*-4-chrométnyl]méthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 82 et benzylthiol

EXEMPLE 125 : 2-{[4-([Butyrylamino]méthyl)-3,4-dihydro-*2H*-6-chrométnyl]thio} benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 83 et 2-mercaptobenzoate de méthyle

EXEMPLE 126 : N-{2-[6-([(4-Trifluorométhyl)benzyl]thio)-3,4-dihydro-*2H*-4-chrométnyl] éthyl}-3-butènamide

Produits de départ : Préparation 84 et 4-trifluorométhylbenzylthiol

EXEMPLE 127 : N-{2-[6-(2-Propynylthio)-3,4-dihydro-*2H*-4-chrométnyl]éthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 85 et 2-propynethiol

EXEMPLE 128 : N-{2-[6-([Cyclopropylméthyl]thio)-3,4-dihydro-*2H*-4-chrométnyl]éthyl}-2-phénylacétamide

Produits de départ : Préparation 86 et cyclopropylméthanethiol

EXEMPLE 129 : N-{[6-(Cyclobutylthio)-*2H*-3-chrométnyl]méthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 87 et 2-cyclobutanethiol

EXEMPLE 130 : N-{[6-(Allylthio)-*2H*-3-chrométnyl]méthyl}butanamide

Produits de départ : Préparation 88 et 2-propènethiol

EXEMPLE 131 : N-Méthyl-3-{6-[(1-isopropyl-2-propynyl)thio]-*2H*-3-chrométnyl} propanamide

Produits de départ : Préparation 89 et 1-isopropyl-2-propynethiol

EXEMPLE 132 : N-{[6-(Benzylthio)-2-phényl-*2H*-3-chrométnyl]méthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 90 et benzylthiol

EXEMPLE 133 : N-{[2-Phényl-6-(2-pyridylthio)-*2H*-3-chrométnyl]méthyl}butanamide

Produits de départ : Préparation 91 et 2-pyridinethiol

EXEMPLE 134 : 2-{[4-(2-(Acétylamino)éthyl)-3,4-dihydro-*2H*-6-thiochrométnyl]thio} benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 92 et 2-mercapto benzoate de méthyle

EXEMPLE 135 : N-{[3-Phényl-7-[(3-phényl-2-propényl)thio]-1,4-benzodioxin-2-yl] méthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 93 et 3-phényl-2-propènethiol

EXEMPLE 136 : N-{[3-Benzyl-7-(2-propénylthio)-1,4-benzodioxin-2-yl]méthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 94 et 2-propènethiol

EXEMPLE 137 : N-{[7-(2-Cyclohexénylthio)-1,4-benzodioxin-2-yl]méthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

Produits de départ : Préparation 95 et 2-cyclohexènethiol

EXEMPLE 138 : N-{2-[5-(Isopentylthio)benzo[*b*]thiophèn-3-yl]éthyl}acrylamide

Produits de départ : Préparation 212 et isopentanethiol

EXEMPLE 139 : N-{2-[7-(2-Propynylthio)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]éthyl} acétamide

Produits de départ : Préparation 97 et 2-propynethiol

EXEMPLE 140 : 4-{[3-(2-Anilino-2-oxoéthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]thio} butanoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 98 et 4-mercaptobutanoate de méthyle

EXEMPLE 141 : N-{2-[7-(2-Pyridylthio)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]éthyl} acétamide

Produits de départ : Préparation 97 et 2-pyridinethiol

EXEMPLE 142 : N-{[6-(Cyclopentylthio)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]méthyl} acétamide

Produits de départ : Préparation 99 et cyclopentanethiol

EXEMPLE 143 : N-{3-[7-(1-Propénylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]propyl} acétamide

Produits de départ : Préparation 100 et 1-propènethiol

EXEMPLE 144 : N-[8-(Ethylthio)-5-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalényl]acétamide

Produits de départ : Préparation 220 et éthanethiol

EXEMPLE 145 : N-{2-[5-(Cyclobutylthio)-benzo[*d*]isoxazol-3-yl]éthyl}-1-cyclopropane carboxamide

Produits de départ : Préparation 101 et cyclobutanethiol

EXEMPLE 146 : N-{2-[7-((4-Méthylphényl)thio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl} acétamide

Produits de départ : Préparation 219 et 4-méthyl-benzènethiol

EXEMPLE 147 : N-[9-(Allylthio)-2,3,6,10b-tétrahydro-*1H*-benzo[*f*]chromèn-2-yl] acétamide

Produits de départ : Préparation 102 et 2-propènethiol

EXEMPLE 148 : N-[9-(Isobutylthio)-2,3,6,10b-tétrahydro-*1H*-benzo[*f*]chromèn-2-yl]-2-cyclopropylacétamide

Produits de départ : Préparation 103 et isobutanethiol

EXEMPLE 149 : N-[9-(Phénylthio)-2,3,6,10b-tétrahydro-*1H*-benzo[*f*]chromèn-1-yl] butanamide

Produits de départ : Préparation 104 et benzènethiol

EXEMPLE 150 : N-{[9-(Benzylthio)-2,3,6,10b-tétrahydro-*1H*-benzo[*f*]chromèn-1-yl] méthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 105 et benzylthiol

EXEMPLE 151 : 2-{[2-([Méthylamino]carbonyl)-6,10b-dihydro-*3H*-benzo[*f*]chromèn-9-yl] thio}benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 106 et 2-mercaptobenzoate de méthyle

EXEMPLE 152 : N-[4-(Butylthio)-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl]propanamide

Produits de départ : Préparation 107 et butanethiol

EXEMPLE 153 : N-{4-[(1-Méthyl-*1H*-2-imidazolyl)thio]-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl}-2-méthylpropanamide

Produits de départ : Préparation 108 et 1-méthyl-1H-2-imidazolethiol

EXEMPLE 154 : N-Cyclopropyl-N'-[4-(phénylthio)-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl]thiourée

Produits de départ : Préparation 109 et benzènethiol

EXEMPLE 155 : N-Cyclohexyl-N'-{4-[(4-[trifluorométhyl]phényl)thio]-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl}urée

Produits de départ : Préparation 110 et 4-trifluorométhylbenzènethiol

EXEMPLE 156 : N-[4,9-Di(*tert*-butylthio)-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl]acétamide

Produits de départ : Préparation 111 et tert-butylthiol

EXEMPLE 157 : N-{[4-(Benzylthio)-2,3-dihydro-*1H*-1-phénalényl]méthyl}acétamide

Produits de départ : Préparation 112 et benzylthiol

EXEMPLE 158 : 2-{[1-(2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl)-2,3-dihydro-*1H*-4-phénalényl]thio}benzoate de méthyle

Produits de départ : Préparation 113 et 2-mercaptobenzoate de méthyle

EXEMPLE 159 : N-Méthyl-N'-{[4,9-di-([3-phényl-2-propényl]thio)-2,3-dihydro-*1H*-1-phénalényl]méthyl}urée

Produits de départ : Préparation 114 et 3-phényl-2-propènethiol

Remarque : *On procède comme dans l'Exemple 84*

EXEMPLE 160 : N-[6-(Cyclopropylthio)-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl]acétamide

Produits de départ : Préparation 115 et cyclopropanethiol

EXEMPLE 161 : N-[6-(2-Cyclohexenylthio)-4,5-dihydro-*3H*-benzo[*cd*]isobenzofuran-4-yl] acétamide

Produits de départ : Préparation 116 et 2-cyclohexenethiol

EXEMPLE 162 : N-[6-(Benzylthio)-4,5-dihydro-*3H*-naphto[*1,8-bc*]thiophen-4-yl] acétamide

Produits de départ : Préparation 117 et benzylthiol

EXEMPLE 163 : N-Cyclobutyl-6-(2-pyridylthio)-4,5-dihydro-*3H*-benzo[*cd*]isobenzofuran-4-carboxamide

Produits de départ : Préparation 118 et 2-pyridinethiol

EXEMPLE 164 : N-{[2-(2-Furylméthyl)-5-(2-propynylthio)benzo[*b*]furan-3-yl]méthyl} acétamide

Produits de départ : Préparation 119 et 2-propynethiol

EXEMPLE 165 : N-{[5-([Cyclobutylméthyl]thio)-2(3-pyridylméthyl)benzo-[*b*]furan-3-yl] méthyl}benzamide

Produits de départ : Préparation 120 et cyclobutylméthanethiol

EXEMPLE 166 : N-{[5-(2-Cyclohexenylthio)-2-(3-phényl-2-propényl)benzo[*b*]thiophen-3-yl]méthyl}-1-cyclobutanecarboxamide

Produits de départ : Préparation 121 et 2-cyclohexenethiol

EXEMPLE 167 : N-{2-[7-(2-Buténylthio)-3-(2-naphtyl)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

Produits de départ : Préparation 122 et 2-butènethiol

EXEMPLE 168 : 4-[2-(Benzoylamino)éthyl]-6-(*tert*-butylthio)-2-naphtyl trifluoro méthanesulfonate

Produits de départ : Préparation 123 et tert-butanethiol

EXEMPLE 169 : N-{2-[3-(3-Phényl-2-propényl)-7-(2-pyridylthio-1-naphtyl]éthyl}-2-cyclohexylacétamide

Produits de départ : Préparation 124 et 2-pyridinethiol

EXEMPLE 170 : N-{[7-([4-Isopropylphényl]thio)-3-(2-thiényl)-1-naphtyl]méthyl} butanamide

Produits de départ : Préparation 125 et 4-isopropylphénylthiol

EXEMPLE 171 : N-{2-[7-([Cyclopropylméthyl]sulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}-4-chlorobutanamide

On additionne le produit obtenu dans l'Exemple 43 (10 mmol) à une solution aqueuse 0,5M de périodate de sodium (21 ml, 10,5 mmol) à 0°C. L'agitation à 0-5°C est maintenue pendant la nuit. La solution est filtrée et le filtrat extrait au chloroforme.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au composé du titre.

Dans les Exemples 172 à 184 on procède de la même façon que dans l'Exemple 171 à partir du thioéther approprié.

EXEMPLE 172 : N-{2-[7-(Cyclohexylsulfinyl)-8-hexyl-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide

Produit de départ : Exemple 50

EXEMPLE 173 : N-Cyclopropylméthyl-2-[7-(*1H*-5-imidazolylsulfinyl)-1-naphtyl] acétamide

Produit de départ : Exemple 54

EXEMPLE 174 : N-{1-Méthyl-2-[2-(propylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}propanamide

Produit de départ : Exemple 77

EXEMPLE 175 : N-{2-[3-(Cyclopropylcarbonyl)-7-(isopropylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclobutanecarboxamide

Produit de départ : Exemple 82

EXEMPLE 176 : N-{2-[2-Méthyl-5-([4-(trifluorométhyl)benzyl]sulfinyl)benzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}heptamide

Produit de départ : Exemple 92

EXEMPLE 177 : N-{3-[5-(Benzylsulfinyl)benzo[*b*]thiophèn-3-yl]propyl}-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Exemple 97

EXEMPLE 178 : N-{2-[5-([Cyclopentylméthyl]sulfinyl)-*1H*-3-indolyl]éthyl}benzamide

Produit de départ : Exemple 105

EXEMPLE 179 : N-{2-[5-(2-Pyridylsulfinyl)-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl} acétamide

Produit de départ : Exemple 110

EXEMPLE 180 : N-{2-[2-Benzyl-5-(*tert*-butylsulfinyl)benzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

Produit de départ : Exemple 117

EXEMPLE 181 : N-{[6-(Benzylsulfinyl)-3,4-dihydro-*2H*-4-chrométnyl]méthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 124

EXEMPLE 182 : N-{2-[5-(Cyclobutylsulfinyl)benzo[*d*]isoxazol-3-yl]éthyl}-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Exemple 145

EXEMPLE 183 : N-[4,9-Di-(*tert*-butylsulfinyl)-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl]acétamide

Produit de départ : Exemple 156

EXEMPLE 184 : N-{[5-(Cyclobutylméhtyl)sulfinyl-2-(2-furylméthyl)benzo[*b*]furan-3-yl] méthyl}benzamide

Produit de départ : Exemple 165

EXEMPLE 185 : N-{2-[7-(Benzylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

Le produit obtenu dans l'Exemple 39 (10 mmol) est dissous dans 40 ml de méthanol et refroidi à 0°C à l'aide d'un bain de glace. On ajoute une solution à 49,5 % de $KHSO_5$ (30 mmol) dans l'eau (40 ml). L'agitation est maintenue 4 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'eau et extrait 3 fois au chloroforme. Les phases organiques sont regroupées, lavées à l'eau, avec une solution saturée en NaCl puis séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. Le produit du titre est obtenu après chromatographie sur gel de silice.

Les exemples 186 à 193 sont obtenus en procédant comme dans l'Exemple 185 à partir du thioéther correspondant.

EXEMPLE 186 : N-Cyclohexyl-4-[7-(phénylsulfonyl)-1-naphthyl]butanamide

Produit de départ : Exemple 55

EXEMPLE 187 : N-{1-Méthyl-2-[2-(propylsulfonyl)-1-naphthyl]éthyl}propanamide

Produit de départ : Exemple 77

EXEMPLE 188 : N-Méthyl-4-[5-(cyclohexylsulfonyl)benzo[*b*]furan-3-yl]butanamide

Produit de départ : Exemple 93

EXEMPLE 189 : N-{2-[1-Méthyl-2-phényl-5-(propylsulfonyl)-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 106

EXEMPLE 190 : N-{2-[6-([Cyclopropylméthyl]sulfonyl)-3,4-dihydro-*2H*-4-chroménYl] éthyl}-2-phénylacétamide

Produit de départ : Exemple 128

EXEMPLE 191 : N-{[6-(Cyclopentylsulfonyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]méthyl} acétamide

Produit de départ : Exemple 142

EXEMPLE 192 : N-[4-(Butylsulfonyl)-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl]propanamide

Produit de départ : Exemple 152

EXEMPLE 193 : N-Cyclobutyl-6-(2-pyridylsulfonyl)-4,5-dihydro-*3H*-benzo[*cd*] isobenzofuran-4-carboxamide

Produit de départ : Exemple 163

EXEMPLE 194 : 8-[2-(Benzoylamino)éthyl]-2-naphtyl propanethioate

A un mélange d'acide propanoique (30 mmol) et du produit obtenu dans l'Exemple 10 (31 mmol), on ajoute de l'ester de polyphosphate (20 mL) et on agite le mélange réactionnel pendant 15 heures à température ambiante. Le mélange est alors traité par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (200 mL) et extraite au chloroforme (3 x 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

(L'ester de polyphosphate est préparé selon la méthode décrite par W. Pollmann et al., Biochem. Biophys.Acta, 80 (1), 1964).

Les exemples 195 à 204 sont préparés selon le procédé de l'Exemple 194 à partir des réactifs appropriés.

EXEMPLE 195 : 1-Allyl-8-{2-[([cyclobutylamino]carbothioyl)amino]éthyl}-2-naphtyl benzènecarbothioate

Produit de départ : Exemple 12

EXEMPLE 196 : 3-[2-(Acétylamino)éthyl]-2-phényl-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-5-yl cyclopentane carbothioate

Produit de départ : Exemple 23

EXEMPLE 197 : 1-{2-[(2,2,2-Trifluoroacétyl)amino]éthyl}-2-naphtyl-2-pentènethioate

Produit de départ : Exemple 17

EXEMPLE 198 : 6-Benzoyl-8-{2-[([propylamino]carbonyl)amino]éthyl}-2-naphtyl-4-(trifluorométhyl)-1-benzènecarbothioate

Produit de départ : Exemple 18

EXEMPLE 199 : 4-Allyl-3-[2-(benzoylamino)éthyl]benzo[*b*]thiophen-5-yl-2-cyclobutyl éthanethioate

Produit de départ : Exemple 21

EXEMPLE 200 : 2-Benzyl-3-{2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}benzo[*b*]furan-5-yl 2-(2-oxotétrahydro-*1H*-1-pyrrolyl)éthanethioate

Produit de départ : Exemple 24

EXEMPLE 201 : 3-[3-(Méthylamino)-3-oxopropyl]-*2H*-6-chrométnyl-2-morpholino éthanethioate

Produit de départ : Exemple 26

EXEMPLE 202 : 3-[(Acétylamino)méthyl]-2-benzyl-1,4-benzodioxin-6-yl-2-furan carbothioate

Produit de départ : Exemple 28

EXEMPLE 203 : 1-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}-2,3-dihydro-*1H*-4-phénalényl éthanethioate

Produit de départ : Exemple 33

EXEMPLE 204 : 8-[(Butanoylamino)méthyl]-6-(2-thiényl)-2-naphtyl-2-butènethioate

Produit de départ : Exemple 36

EXEMPLE 205 : 8-[(Heptanoylamino)méthyl]-2-naphtyl-(propylamino)méthanethioate

Le propylisocyanate (11 mmol) et le produit obtenu dans l'Exemple 11 (10 mmol) sont mis en solution dans la diméthylformamide (20 mL). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 heures sous atmosphère d'azote. Après évaporation de la diméthylformamide, le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 206 à 209 on procède comme dans l'Exemple 205 à partir des réactifs appropriés.

EXEMPLE 206 : 3-[2-(Acétylamino)éthyl]-2-phényl-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-5-yl (cyclohexylamino)méthanethioate

Produit de départ : Exemple 23

EXEMPLE 207 : 1-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}-2,3-dihydro-*1H*-4-phénalényl (propylamino)méthanethioate

Produit de départ : Exemple 33

EXEMPLE 208 : 3-{[(Cyclobutylcarbonyl)amino]méthyl}-2-(3-phényl-2-propényl)benzo [*b*]thiophèn-5-ylanilinométhanethioate

Produit de départ : Exemple 35

EXEMPLE 209 : 8-[(Butanoylamino)méthyl]-6-(2-thiényl)-2-naphtyl(benzylamino) méthanethioate

Produit de départ : Exemple 36

EXEMPLE 210 : 9-[4-(Cyclohexylamino)-4-oxobutyl]-1-méthylnaphto[*2,1-b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

Stade A : 2-{[8-[4-(Cyclohexylamino)-4-oxobutyl]-2-naphtyl]sulfanyl}-3-oxobutanoate d'éthyle

A une solution bouillante du produit obtenu dans l'Exemple 13 (34 mmol) dans 70 mL du xylène anhydre, on ajoute sous agitation energique en une heure du sodium (34 mmol). On maintient l'agitation sous reflux pendant 2 heures et on laisse refroidir à environ 80°C. On ajoute alors goutte à goutte le chloro-2 acétylacétate d'éthyle (38 mmol). On chauffe à nouveau au reflux pendant une heure. Après refroidissement la phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée à sec sous pression réduite pour conduire au produire du titre.

Stade B : 9-[4-(Cyclohexylamino)-4-oxobutyl]-1-méthylnaphto[*2,1-b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

A 5 mL d'acide sulfurique (d=1,81), on ajoute en une seule fois le produit obtenu au stade A (18 mmol). La température du milieu réactionnel monte rapidement à environ 80°C. Après 5 minutes d'agitation on le verse dans 100 mL d'eau glacée. On extrait ensuite avec du dichlorométhane. La phase organique est alors lavée à l'eau, puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis encore à l'eau. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 211 à 215 on procède comme dans l'Exemple 210 à partir des réactifs appropriés.

EXEMPLE 211 : 9-{2-[({[Di(4-chlorophényl)méthyl]amino}carbonyl)amino]éthyl}-1-éthylnaphto[*2,1-b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

Produit de départ : Exemple 15

EXEMPLE 212 : 10-{3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]propyl}-1-méthyl-*3H*-benzo[*f*]thiochromène-3-carboxylate d'éthyle

Produit de départ : Exemple 16

EXEMPLE 213 : 9-[(Acétylamino)méthyl]-1-méthyl-8,9-dihydro-*7H*-thiéno[*3,2-f*]chromène-2-carboxylate d'isopropyle

Produit de départ : Exemple 25

EXEMPLE 214 : 10-[2-(Acétylamino)éthyl]-1-méthyl-3,8,9,10-tétrahydrothiopyrano[*3,2-f*]thiochromène-3-carboxylate d'éthyle

Produit de départ : Exemple 27

EXEMPLE 215 : 8-{[(Cyclobutylcarbonyl)amino]méthyl}-1-isopropyl-7-(3-phényl-2-propényl)thiéno[*3',2' : 3,4*]benzo[*b*]thiophène-2-carboxylate de méthyle

Produit de départ : Exemple 35

EXEMPLE 216 : 9-{2-[({[Di(4-chorophényl)méthyl]amino}carbonyl)amino]éthyl}-1-éthyl-3-oxo-*3H*-3λ^4-naphto[*2,1-b*]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

On procède comme dans l'Exemple 171 à partir de l'Exemple 211.

EXEMPLE 217 : 10-{3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]propyl}-1-méthyl-4,4-dioxo-3,4-dihydro-4λ^6-benzo[*f*]thiochromène-3-carboxylate d'éthyle

On procède comme dans l'Exemple 185 à partir de l'Exemple 212.

EXEMPLE 218 : N-[2-(1-Oxo-2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*]thiochromène-10-yl)éthyl]-3-(trifluorométhyl)benzamide

Stade A : 3-{[8-(2-{[3-(Trifluorométhyl)benzoyl]amino}éthyl)-2-naphtyl]sulfanyl} propanoate d'éthyle

On procède comme dans l'Exemple 8, mais en remplaçant l'éthanethiol par le 3-mercapto propanoate d'éthyle et en prenant le produit de la Préparation 6.

Stade B : Acide 3-{[8-(2-{[3-(Trifluorométhyl)benzoyl]amino}éthyl)-2-naphtyl]sulfonyl} propanoique

Au produit obtenu dans le stade A (4 mmol) en solution dans le méthanol (10 mL), on additionne une solution aqueuse de K_2CO_3 0,5N (10 mL).
Lorsque la réaction n'évolue plus, on acidifie la solution jusqu'à pH6 à l'aide d'une solution d'HCl 1N. Le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée sous pression réduite et chromatographiée sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Stade C : Chlorure de 3-{[8-(2-{[3-(Trifluorométhyl)benzoyl]amino}éthyl)-2-naphtyl] sulfonyl}propanoyle

Le produit obtenu au stade B (3 mmol) dissous dans le chlorure de thionyle est agité à 60°C sous courant d'azote pendant une heure. Le chlorure de thionyle est évaporé sous pression réduite et le résidu est séché à l'aide d'une pompe à palettes pour conduire au produit du titre.

Stade D : N-[2-(1-Oxo-2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*]thiochromène-10-yl)éthyl]-3-(trifluorométhyl)benzamide

Le produit obtenu au stade C (3 mmol) en solution dans le 1,1,2,2,tétrachloroéthane (30 mL) est versé goutte à goutte à une solution de chlorure d'aluminium (10 mmol) dans le même solvant (20 mL) sous azote. On porte le mélange réactionnel à 60°C sous agitation jusqu'à ce que la réaction n'évolue plus. On verse alors la solution dans un mélange glace (10 g) / HCl concentré (0,3 mL) et on maintient l'agitation pendant une heure. La phase aqueuse est extraite au chloroforme (2

fois), puis les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous pression réduite puis chromatographiées sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 219 à 228, on procède comme dans l'Exemple 218 mais en utilisant le thiol et la préparation appropriés pour obtenir le produit du titre.

EXEMPLE 219 : N-Cyclopropylméthyl-2-(1-oxo-2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)acétamide

Produit de départ : Préparation 20

EXEMPLE 220 : N-[2-(2,2-Diméthyl-1-oxo-1,2-dihydronaphto[*2,1-b*]thiophèn-9-yl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 25

EXEMPLE 221 : N-[3-(1-Oxo-2,3,7,8,9,10-hexahydro-*1H*-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl) propyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 100

EXEMPLE 222 : N-[2-(8-Benzyl-1-oxo-1,2-dihydro-*1H*-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)éthyl]-1-cyclohexanecarboxamide

Produit de départ : Préparation 48

EXEMPLE 223 : N-Méthyl-4-(7,7-diméthyl-8-oxo-7,8-dihydrothiéno[*3',2':3,4*]benzo[*f*] furan-1-yl)butanamide

Produit de départ : Préparation 54

EXEMPLE 224 : N-[(2-Benzyl-9-oxo-8,9-dihydro-*7H*-thiéno[*3,2-f*]thiochromèn-1-yl) méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 59

EXEMPLE 225 : N-[2-(7,7-Diméthyl-9-oxo-3,7,8,9-tétrahydrothiopyrano[*3,2-e*]indol-1-yl) éthyl]benzamide

Produit de départ : Préparation 66

EXEMPLE 226 : N-[(1-Oxo-1,7,8,9-tétrahydro-*2H*-thiéno[*3,2-f*]chromèn-9-yl)méthyl] acétamide

Produit de départ : Préparation 82

EXEMPLE 227 : N-{[1-Oxo-8-(3-phényl-2-propényl)-2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*] thiochromèn-10-yl]méthyl}-2-cyclohexylacétamide

Produit de départ : Préparation 124

EXEMPLE 228 : N-[(3-Benzyl-9-oxo-8,9-dihydrothiéno[*2',3':5,6*]benzo[*b*][*1,4*]dioxin-2-yl) méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 94

EXEMPLE 229 : N-[2-(2,3-Dihydro-*1H*-benzo[*f*]thiochromèn-9-yl)éthyl]-3-(trifluorométhyl)benzamide

Le composé de l'Exemple 218 (3 mmol) est solubilisé dans l'acide acétique (70 mL) et après plusieurs purges à l'argon on ajoute Pd/C 10 % (600 mg) et on place le milieu sous atmosphère d'hydrogène. On maintient l'agitation à température ambiante jusqu'à la fin de la réaction et on filtre le palladium sur celite. L'acide acétique est évaporé à sec et le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 230 à 235, on procède comme pour l'Exemple 229 mais en remplaçant le produit de l'Exemple 218 par le réactif approprié.

EXEMPLE 230 : N-Cyclopropylméthyl-2-(2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl) acétamide

Produit de départ : Exemple 219

EXEMPLE 231 : N-[2-(2,2-Diméthyl-1,2-dihydronaphto[*2,1-b*]thiophèn-9-yl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée

Produit de départ : Exemple 220

EXEMPLE 232 : N-[(2-Benzyl-8,9-dihydro-*7H*-thiéno[*3,2-f*]thiochromèn-1-yl)méthyl] acétamide

Produit de départ : Exemple 224

EXEMPLE 233 : N-[2-(7,7-Diméthyl-3,7,8,9-tétrahydrothiopyrano[*3,2-e*]indol-1-yl)éthyl] benzamide

Produit de départ : Exemple 225

EXEMPLE 234 : N-(1,7,8,9-Tétrahydro-*2H*-thiéno[*3,2-f*]chromèn-9-yl-méthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 226

EXEMPLE 235 : N-[(3-Benzyl-8,9-dihydrothiéno[*2',3':5,6*]benzo[*b*][*1,4*]dioxin-2-yl) méthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 228

On procède dans les Exemples 236 à 239 comme pour l'Exemple 171, à partir des réactifs appropriés.

EXEMPLE 236 : N-[2-(1,4-Dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-4λ^4-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl) éthyl]-3-(trifluorométhyl)benzamide

Produit de départ : Exemple 218

EXEMPLE 237 : N-Cyclopropylméthyl-2-(4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-4λ^4-benzo[*f*] thiochromèn-10-yl)acétamide

Produit de départ : Exemple 230

EXEMPLE 238 : N-[2-(2,2-Diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-*1H*-3λ^4-naphto[*2,1-b*]thiophèn-9-yl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée

Produit de départ : Exemple 231

EXEMPLE 239 : N-[2-(7,7-Diméthyl-6-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-*3H*-6λ^4-thiopyrano[*3,2-e*]indol-1-yl)éthyl]benzamide

Produit de départ : Exemple 233

Dans les exemples 240 à 243, on procède comme dans l'Exemple 185, à partir des substrats appropriés.

EXEMPLE 240 : N-Méthyl-4-(7,7-diméthyl-6,6,8-trioxo-7,8-dihydro-*6H*-6λ^6-thiéno[*3',2':3,4*]benzo[*f*]furan-1-yl)butanamide

Produit de départ : Exemple 223

EXEMPLE 241 : N-Cyclopropylméthyl-2-(4,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-4λ^6-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)acétamide

Produit de départ : Exemple 230

EXEMPLE 242 : N-[(3,3-Dioxo-1,2,3,7,8,9-hexahydro-3λ^6-thiéno[*3,2-f*]chromèn-9-yl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 234

EXEMPLE 243 : N-[(3-Benzyl-7,7-dioxo-8,9-dihydro-*7H*-7λ^6-thiéno[*2',3':5,6*]benzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 235

EXEMPLE 244 : N-[2-(*3H*-Benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)éthyl]-2-bromoacétamide

On introduit dans un bicol le produit de l'Exemple 40 (10 mmol) et le triéthylène glycol. On chauffe à 160-170°C sous azote et sous agitation durant cinq heures. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau glacée et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur chlorure de calcium. Après filtration, la phase organique est concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 245 à 260, on applique la même méthode que dans l'Exemple 244 mais en remplaçant le produit de l'exemple 40 par le substrat approprié.

EXEMPLE 245 : N-Cyclobutyl-3-(*3H*-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)propanamide

Produit de départ : Exemple 52

EXEMPLE 246 : N-[2-(*3H*-Benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)éthyl]-N'-cyclobutylurée

Produit de départ : Exemple 57

EXEMPLE 247 : 2-(*3H*-Benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)-3-[(cyclopropylcarbonyl)amino] propanoate de méthyle

Produit de départ : Exemple 64

EXEMPLE 248 : O-[(*3H*-Benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)méthyl]-N-acétylhydroxylamine

Produit de départ : Exemple 67

EXEMPLE 249 : N-[2-(3-Isopropyl-*3H*-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 73

EXEMPLE 250 : N-[2-(8-Benzoyl-*3H*-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Exemple 81

EXEMPLE 251 : N-[3-(7-Méthyl-*7H*-thiochroméno[*6,5-b*]furan-1-yl)propyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 91

EXEMPLE 252 : O-{[(7-*Tert*-Butyl-*7H*-thiochroméno[*6,5-b*]thiophèn-1-yl)méthyl]-N-thiopropionyl-hydroxylamine

Produit de départ : Exemple 96

EXEMPLE 253 : N-Méthyl-4-(3,7-dihydrothiopyrano[*3,2-e*]indol-1-yl)butanamide

Produit de départ : Exemple 102

EXEMPLE 254 : N-{2-[2-(2-Méthoxyphényl)-3-méthyl-3,7-dihydropyrrolo[*2,3-b*]thiopyrano[*3,2-d*]pyridin-1-yl]éthyl}]acétamide

Produit de départ : Exemple 107

EXEMPLE 255 : N-[2-(7-Cyclohexyl-2-phényl-3,7-dihydropyrrolo[*2,3-b*]thiopyrano [*3,2-d*]pyridin-1-yl]éthyl}]acétamide

Produit de départ : Exemple 112

EXEMPLE 256 : N-[2-(2-Benzyl-7,8-dihydrothiépino[*3',2':3,4*]benzo[*b*]furan-1-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Exemple 119

EXEMPLE 257 : N-[2-(1,2,3,8-Tétrahydrothiopyrano[*3,2-f*]chromèn-1-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 127

EXEMPLE 258 : N-Méthyl-3-(8-isopropyl-3,8-dihydrothiopyrano[*3,2-f*]chromèn-1-yl) propanamide

Produit de départ : Exemple 131

EXEMPLE 259 : N-[2-(2,3-Dihydro-*8H*-thiochroméno[*5,6-b*][1,4]dioxin-2-yl)éthyl] acétamide

Produit de départ : Exemple 139

EXEMPLE 260 : N-{[2-(2-Furylméthyl)-*7H*-thiochroméno[*6,5-b*]furan-1-yl]méthyl} acétamide

Produit de départ : Exemple 164

EXEMPLE 261 : N-Cyclobutyl-3-(2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl) propanamide

Dissoudre le produit obtenu dans l'Exemple 245 (2 mmol) dans 80 mL de méthanol et refroidir à l'aide d'un bain de glace-sel. Ajouter le magnésium (80 mmol) par petites fractions et laisser agiter 16 heures à température ambiante. Ajouter 30 cm^3 d'une solution d'acide chlorhydrique 6N goutte à goutte en maintenant l'agitation. Laisser refroidir, extraire à l'éther, laver la phase

organique à l'eau, sécher sur sulfate de magnésium, filtrer et concentrer sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 262 à 267, on procède de la même façon que dans l'Exemple 261 en utilisant les réactifs appropriés.

EXEMPLE 262 : 3-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*] thiochromèn-10-yl)propanoate de méthyle

Produit de départ : Exemple 247

EXEMPLE 263 : N-[3-(7,7-Diméthyl-8,9-dihydro-*7H*-thiochroméno[*6,5-b*]furan-1-yl) propyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 251

EXEMPLE 264 : O-{[(7-*Tert*-butyl)-8,9-dihydro-*7H*-thiéno[*3,2-f*]thiochromèn-1-yl] méthyl}-N-thiopropionyl hydroxylamine

Produit de départ : Exemple 252

EXEMPLE 265 : N-{2-[2-(2-Méthoxyphényl)-3-méthyl-3,7,8,9-tétrahydro pyrrolo[*3,2-d*] pyridin-1-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 254

EXEMPLE 266 : N-[2-(2-Benzyl-7,8,9,10-tétrahydrothiépino[*3',2':3,4*]benzo[*b*]furan-1-yl) éthyl]-1-cyclopropanecarboxamide

Produit de départ : Exemple 256

EXEMPLE 267 : N-[2-(2,3,9,10-Tétrahydro-*8H*-thiochroméno[*5,6-b*][*1,4*]dioxin-2-yl)éthyl] acétamide

Produit de départ : Exemple 259

EXEMPLE 268 : N-[2-(7-Amino-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Stade A : N-[2-(7-Vinyl-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

15 mmol du produit obtenu dans la Préparation 160, 16 mmol de vinyl tributylétain et 0,43 mmol de (triphénylphosphine) palladium tetrakis, sont portés sous agitation à 110°C pendant 3 heures dans 30 mL de N-méthylpyrrolidinone. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans 20 mL de dichlorométhane et traité par une solution aqueuse 10 % de fluorure de potassium. Après extraction, concentration sous pression réduite et chromatographie sur gel de silice, on obtient le produit du titre pur.

Stade B : N-[2-(7-Formyl-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

A une solution de 10 mmol du produit obtenu dans le stade A dans un mélange de 50 mL de dioxane et 25 mL d'eau est ajouté à température ambiante 1,10 g de tétroxyde d'osmium dans le 2-méthyl-2-propanol, puis 8,70 g de Periodate de sodium. Après agitation une nuit à température ambiante, la suspension est filtrée, le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans le dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Stade C : Acide 8-{2-[(2-Phénylacétyl)amino]éthyl}-2-naphtoïque

A une solution de 6,88 mmol du produit obtenu dans le stade B dans 30 mL d'acétone sont ajoutés à température ambiante 2,7 g de permanganate de potassium dans 50 mL d'un mélange acétone/eau (50/50). La solution est agitée 2 heures à température ambiante puis filtrée. Le filtrat est concentré sous pression réduite et chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Stade D : Chlorure de 8-{2-[(2-phénylacétyl)amino]éthyl}-2-napthtalènecarbonyle

5 mmol du produit obtenu dans le stade C sont dissoutes dans 40 mL de chlorure de thionyle. Après agitation sous atmosphère inerte pendant 1 heure, le chlorure de thionyle est évaporé sous pression réduite pour conduire au produit du titre.

Stade E : N-[2-(7-Amino-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Une solution du produit obtenu dans le stade D (20 mmol) dans le dichlorométhane (30 mL) contenant du bromure de tétrabutyl ammonium (20 mg) est refroidie dans un bain de glace. Après addition de l'azoture de sodium (24 mmol) dissous dans 5 ml d'eau , la solution est agitée vigoureusement à 0°C pendant 2 heures. La phase organique est séparée, lavée à l'eau (2 x 5 ml) et séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, on ajoute l'acide trifluoroacétique (30 mmol) et la solution est agitée sous reflux pendant 60 heures. Après refroidissement, la phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2 x 5 mL) et concentrée sous pression réduite. Le résidu est alors repris dans le méthanol (20 mL) et on ajoute de l'eau (80 mL) puis du carbonate de potassium (30 mmol). Après agitation à température ambiante pendant 20 heures, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite jusqu'à un volume de 60 mL environ puis extrait 3 fois à l'éther (3 x 50 mL). Après séchage sur sulfate de sodium, la phase organique est filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 269 à 289, on procède comme dans l'exemple 268 en partant du substrat approprié.

EXEMPLE 269 : N-[2-(7-Amino-1-naphtyl)éthyl]-2-bromoacétamide

Produit de départ : Préparation 198

EXEMPLE 270 : N-[2-(7-Amino-8-hexyl-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Produit de départ : Préparation 199

EXEMPLE 271 : N-Cyclohexyl-4-(7-amino-1-naphtyl)butanamide

Produit de départ : Préparation 200

EXEMPLE 272 : N-[3-(7-Amino-1-naphtyl)propyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 201

EXEMPLE 273 : N-[2-(2-Amino-1-naphtyl)-1-méthyléthyl]propanamide

Produit de départ : Préparation 202

EXEMPLE 274 : N-[2-(7-Amino-3-benzoyl-1-naphtyl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 167

EXEMPLE 275 : N-{2-[7-Amino-3-(cyclopropylméthyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 203

EXEMPLE 276 : N-Méthyl-4-(5-aminobenzo[*b*]furan-3-yl)butanamide

Produit de départ : Préparation 204

EXEMPLE 277 : N-[2-(5-Aminothiéno[*3,2-b*]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 205

EXEMPLE 278 : N-[2-(5-Amino-*1H*-3-indolyl)éthyl]benzamide

Produit de départ : Préparation 206

EXEMPLE 279 : N-{2-[5-Amino-2-(4-fluorobenzyl)-1-méthyl-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 172

EXEMPLE 280 : N-[2-(5-Amino-2-benzylbenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Préparation 207

EXEMPLE 281 : N-[(6-Amino-3,4-dihydro-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 174

EXEMPLE 282 : N-[(6-Amino-2-phényl-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]butanamide

Produit de départ : Préparation 208

EXEMPLE 283 : N-[2-(6-Amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 179

EXEMPLE 284 : N-[(9-Amino-2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*]chromèn-2-yl)méthyl]-2-cyclopropylacétamide

Produit de départ : Préparation 180

EXEMPLE 285 : N-(4-Amino-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl)-N'-cyclopropylthiourée

Produit de départ : Préparation 181

EXEMPLE 286 : N-[2-(7-Amino-3-phényl-1-naphtyl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 243

EXEMPLE 287 : N-(6-Amino-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl)acétamide

Produit de départ : Préparation 182

EXEMPLE 288 : N-Cyclobutyl-6-amino-4,5-dihydro-*3H*-benzo[*cd*]isobenzofuran-4-carboxamide

Produit de départ : Préparation 183

EXEMPLE 289 : N-[2-(7-Amino-3-naphtyl-1-naphtyl)éthyl]heptanamide

Produit de départ : Préparation 184

EXEMPLE 290 : N-{2-[7-(Diéthylamino)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide

A une solution du produit de la Préparation 160 (5 mmol), de diéthylamine (12 mmol) et de tert-butoxyde de sodium (14 mmol), dans le dioxane (20 ml), on ajoute du tris(dibenzylidèneacétone) dipalladium (0,25 mmol, 1 % molaire de Palladium) et de la tri-o-tolylphosphine (0,1 mmol). On chauffe ensuite à 100°C avec agitation jusqu'à consommation complète du produit de départ (suivi par HPLC). On refroidit alors la solution à température ambiante et on ajoute 150 ml d'éther. La phase organique est lavée avec de la saumure (75 ml) puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est alors chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 291 à 315, on procède comme dans l'Exemple 290 à partir de la Préparation appropriée.

EXEMPLE 291 : N-[2-(8-Allyl-7-pipéridino-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclobutylthiourée

Produit de départ : Préparation 161

EXEMPLE 292 : N-Cyclopropylméthyl-2-[7-(3,5-diméthylpipérazino)-1-naphtyl] acétamide

Produit de départ : Préparation 162

EXEMPLE 293 : N-Méthyl-N-{2-[7-(méthylanilino)-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 163

EXEMPLE 294 : 2-[7-(*1H*-1-Imidazolyl)-1-naphtyl]-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino] propanoate de méthyle

Produit de départ : Préparation 164

EXEMPLE 295 : N-{3-[7-(Benzyl[1-éthynyl]amino)-1-naphtyl]propyl}-1-cyclohexane carboxamide

Produit de départ : Préparation 165

EXEMPLE 296 : N-{2-[7-(Hexylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 244

EXEMPLE 297 : N-{2-[3-Benzoyl-7-(propylamino)-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 167

EXEMPLE 298 : N-{3-[5-(Hexyl[2-propynyl]amino)benzo[*b*]furan-3-yl]propyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 168

EXEMPLE 299 : N-{[2-Benzyl-5-([1-éthyl-2-propynyl]amino)benzo[*b*]thiophèn-3-yl] méthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 169

EXEMPLE 300 : N-{2-[4-Allyl-5-(1-naphtylamino)benzo[*b*]thiophèn-3-yl]éthyl}benzamide

Produit de départ : Préparation 170

EXEMPLE 301 : N-[2-(5-Phénylamino-*1H*-3-indolyl)éthyl]-2-morpholinoacétamide

Produit de départ : Préparation 171

EXEMPLE 302 : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-5-(1-propènylamino)-1-méthyl-*1H*-pyrrolo [*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 172

EXEMPLE 303 : N-{2-[6-(Méthylanilino)-*1H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl]éthyl}-1-cyclopropane carboxamide

Produit de départ : Préparation 173

EXEMPLE 304 : N-[(6-Pipéridino-3,4-dihydro-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 174

EXEMPLE 305 : N-{2-[6-(Butyl[3-butynyl]amino)-3,4-dihydro-*2H*-4-chrométnyl]éthyl}-2-phénylacétamide

Produit de départ : Préparation 175

EXEMPLE 306 : N-[(6-Morpholino-2-phényl-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 176

EXEMPLE 307 : N-[2-(6-Anilino-3,4-dihydro-*2H*-4-thiochrométnyl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 177

EXEMPLE 308 : N-{2-[7-(Benzyl[méthyl]amino)-1,4-benzodioxin-2-yl]éthyl}-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 178

EXEMPLE 309 : N-{2-[6-(Diéthylamino)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]éthyl}-N'-acétamide

Produit de départ : Préparation 179

EXEMPLE 310 : N-{[9-(4,4-Diméthylpipéridino)-2,3,7,8,9,10-hexahydro-*1H*-benzo[*f*]chromèn-2-yl]méthyl}-2-cyclopropylacétamide

Produit de départ : Préparation 180

EXEMPLE 311 : N-[4-(Benzylamino)-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl]-N'-cyclopropylthiourée

Produit de départ : Préparation 181

EXEMPLE 312 : N-[6-(Méthylanilino)-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl]acétamide

Produit de départ : Préparation 182

EXEMPLE 313 : N-Cyclobutyl-6-(4-isopropylanilino)-4,5-dihydro-*3H*-benzo[*cd*]isobenzofuran-4-carboxamide

Produit de départ : Préparation 183

EXEMPLE 314 : N-{2-[7-(3,5-Diméthylpipérazino)-3-naphtyl-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

Produit de départ : Préparation 184

EXEMPLE 315 : N-{2-[3-Phényl-2-propényl)-7-[(3-phényl-2-propényl]amino)-1-naphtyl]éthyl}-2-cyclohexylacétamide

Produit de départ : Préparation 185

Dans les exemples 316 à 322, on procède comme dans l'Exemple 244.

EXEMPLE 316 : N-[2-(3-Benzyl-*3H*-benzo[*e*]indol-9-yl)propyl]-1-cyclohexane carboxamide

Produit de départ : Exemple 295

EXEMPLE 317 : N-[3-(6-Hexyl-6,7-dihydrofuro[*3,2-f*]quinolin-1-yl)propyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 298

EXEMPLE 318 : N-[(2-Benzyl-6-éthyl-6,7-dihydrothiéno[3,2-f]quinolin-1-yl)méthyl] acétamide

Produit de départ : Exemple 299

EXEMPLE 319 : N-[2-(7-Butyl-1,2,3,7,8,9-hexahydrochroméno[*6,5-b*]azepin-1-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

Produit de départ : Exemple 305

EXEMPLE 320 : N-Méthyl-4-(7-oxo-7,8-dihydro-*6H*-furo[*3',2':3,4*]benzo[*b*]azepin-1-yl) butanamide

Stade A : N-{3-[4-(Méthylamino)-4-oxobutyl]benzo[*b*]furan-5-yl}-3-butynamide

A une solution du produit obtenu dans l'Exemple 276 (10 mmol) dans l'éther (10 ml) et la triéthylamine (2 ml), on ajoute goutte à goutte une solution de chlorure d'acide butanoïque (10 mmol) en solution dans l'éther (5 ml). On agite la solution à température ambiante jusqu'à disparition de l'amine (suivi par CCM). En fin de réaction, la phase organique est lavée à l'eau, séchée, concentrée sous pression réduite et chromatographiée sur gel de silice pour donner le produit du titre.

Stade B : N-Méthyl-4-(7-oxo-7,8-dihydro-*6H*-furo[3',2':3,4]benzo[*b*]azépin-1-yl) butanamide

On procède comme dans l'Exemple 244 à partir du composé obtenu au stade A.

EXEMPLE 321 : N-[2-(9-Benzyl-4-oxo-4,5-dihydro-*3H*-furo[*3',2':3,4*]benzo[*d*][1,3] diazépin-10-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

Stade A : N-{2-[2-Benzyl-5-{[(1-éthynylamino)carbonyl]amino}benzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

A une solution du produit obtenu dans l'Exemple 280 (10 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml,) on ajoute goutte à goutte une solution d'isocyanate de cyclohexyle dans le dichlorométhane (5 ml). On agite à température ambiante jusqu'à disparition de l'amine de départ (suivi par CCM) puis le mélange réactionnel est évaporé et concentré sous pression réduite puis chromatographié sur gel de silice pour donner le produit du titre.

Stade B : N-[2-(9-Benzyl-4-oxo-4,5-dihydro-*3H*-furo[3',2':3,4]benzo[*d*][1,3] diazépin-10-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

On procède comme dans l'Exemple 244 à partir du composé obtenu au stade A.

EXEMPLE 322 : N-Méthyl-4-(4-thioxo-4,5-dihydro-*3H*-furo[*3',2':3,4*]benzo[*d*][1,3] diazepin-10-yl)butanamide

Stade A : N-Méthyl-4-{5-[([1-éthylamino]carbothioyl)amino]benzo[*b*]furan-3-yl}butanamide

On procède comme dans le stade A de l'Exemple 321 mais en remplaçant l'isocyanate de cyclohexyle par 1-isothiocyanotoacétylène pour obtenir le produit du titre.

Stade B : N-Méthyl-4-(4-thioxo-4,5-dihydro-*3H*-furo[*3',2':3,4*]benzo[*d*][1,3]diazepin-10-yl)butanamide

On procède comme dans l'Exemple 244 à partir du composé obtenu au stade A.

Dans les exemples 323 à 327, on procède comme dans l'Exemple 210 à partir des substrats appropriés.

EXEMPLE 323 : 9-[2-Phénylacétylamino)éthyl]-1-méthyl-*3H*-benzo[*e*]indole-2-carboxylate d'éthyle

Produit de départ : Exemple 268

EXEMPLE 324 : 10-[4-(Cyclohexylamino)-4-oxobutyl]-3,4-dihydrobenzo[*f*]quinoline-3-carboxylate d'éthyle

Produit de départ : Exemple 271

EXEMPLE 325 : 9-[2-(Acétylamino)éthyl]-7-(cyclopropylméthyl)-*3H*-benzo[*e*]indole-2-carboxylate d'éthyle

Produit de départ : Exemple 275

EXEMPLE 326 : 2-[(Butyrylamino)méthyl]-3-phényl-7,8-dihydro-*3H*-pyrano[*3,2-f*] quinoline-8-carboxylate d'éthyle

Produit de départ : Exemple 282

EXEMPLE 327 : 10-[2-(Heptanoylamino)éthyl]-1-isopropyl-8-naphtyl-3,4-dihydrobenzo [*f*]quinoline-3-carboxylate d'éthyle

Produit de départ : Exemple 289

EXEMPLE 328 : N-[2-(1-Méthyl-*3H*-benzo[*e*]indol-9-yl)éthyl]benzamide

Le composé obtenu dans l'Exemple 323 (5 mmol) est solubilisé dans l'éthanol (10 ml) auquel on ajoute de la soude 2N (6 ml). Le milieu réactionnel est porté au reflux jusqu'à ce que la réaction n'évolue plus. Le solvant est évaporé de moitié. On extrait une fois avec de l'éther puis la phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH=1 avec une solution d'hydrogénosulfate de potassium 1N. On extrait ensuite la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour donner le produit du titre.

Dans les exemples 329 à 331, on procède comme dans l'Exemple 328 à partir des substrats appropriés.

EXEMPLE 329 : N-Cyclohexyl-4-(3,4-dihydrobenzo[*f*]quinolin-10-yl)butanamide

Produit de départ : Exemple 324

EXEMPLE 330 : N-[(3-Phényl-7,8-dihydro-*3H*-pyrano[*3,2-f*]quinolin-2-yl)méthyl] butanamide

Produit de départ : Exemple 326

EXEMPLE 331 : N-[2-(1-Isopropyl-8-naphtyl-3,4-dihydrobenzo[*f*]quinolin-10-yl)éthyl] heptanamide

Produit de départ : Exemple 327

EXEMPLE 332 : N-[2-(4-Méthyl-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[*f*]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

Stade A : 3-{Méthyl-[8-(2-{[2-phénylacétyl]amino}éthyl)-2-naphtyl]amino}propanoate d'éthyle

On procède comme dans l'Exemple 290 mais en remplaçant la diéthylamine par le N-méthyl-3-amino propanoate d'éthyle.

Stade B : Acide 3-[Méthyl(8-{2-[(2-phénylacétyl)amino]éthyl}-2-naphtyl)amino] propanoïque

Au produit obtenu dans le stade A (4 mmol) en solution dans du méthanol (10 ml) on additionne une solution aqueuse de K_2CO_3 0,5N (10 ml). Lorsque la réaction n'évolue plus on acidifie la solution jusqu'à pH6-7 à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Stade C : Chlorure de 3-[méthyl-(8-{2-[(2-phénylacétyl)amino]éthyl}-2-naphtyl)amino] propanoyle

Le produit obtenu dans le stade B (3 mmol) dissous dans le chlorure de thionyle est agité à 60°C sous courant d'azote pendant une heure. Le chlorure de thionyle est évaporé sous pression réduite et le résidu est séché sur pompe à palettes pour conduire au produit du titre.

Stade D : N-[2-(4-Méthyl-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[*f*]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

Le produit obtenu dans le stade C (3 mmol) en solution dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane (30 ml) est ajouté goutte à goutte à une solution de chlorure d'aluminium (10 mmol) dans le même solvant (20 ml) sous azote. On porte le mélange réactionnel à 60°C sous agitation jusqu'à ce que la réaction n'évolue plus, puis on le verse dans un mélange glace (10 g)/HCl concentré (0,3 ml) et on maintient l'agitation pendant une heure. La phase aqueuse est extraite deux fois au chloroforme, puis les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 333 à 337, on procède comme dans l'Exemple 332 mais en partant des réactifs appropriés.

EXEMPLE 333 : N-[2-(7-Benzoyl-1-oxo-3-phényl-2,3-dihydro-*1H*-benzo[*e*]indol-9-yl) éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 167

EXEMPLE 334 : N-Méthyl-4-(6-isopropyl-9-oxo-6,7,8,9-tétrahydrofuro[*3,2-f*]quinolin-1-yl)butanamide

Produit de départ : Préparation 168

EXEMPLE 335 : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-3-méthyl-9-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-*3H*-pyrrolo-[*3,2-f*][*1,7*]naphtyridin-1-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Préparation 172

EXEMPLE 336 : N-[2-(8,8-Diméthyl-9-oxo-8,9-dihydro-*7H*-[*1,4*]dioxino[*2,3-e*]indol-2-yl) éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Préparation 178

EXEMPLE 337 : N-(2-{4-Benzyl-1-oxo-8-[3-phényl-2-propényl]-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[*f*] quinolin-10-yl}éthyl)-2-cyclohexylacétamide

Produit de départ : Préparation 185

EXEMPLE 338 : N-[2-(4-Méthyl-1,2,3,4-tétrahydro[*f*]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phényl acétamide

Le produit de l'Exemple 332 (3 mmol) est solubilisé dans l'acide acétique (70 ml). Après plusieurs purges à l'argon, on ajoute le Pd/C 10 % (600 mg) et on place le milieu sous atmosphère d'hydrogène. On maintient l'agitation à température ambiante jusqu'à la fin de la réaction (suivie par CCM) et on filtre le palladium sur célite. L'acide acétique est évaporé à sec et le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 339 à 342, on procède comme dans l'Exemple 338 à partir des réactifs appropriés.

EXEMPLE 339 : N-[2-(7-Benzoyl-3-phényl-2,3-dihydro-*1H*-benzo[*e*]indol-9-yl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Exemple 333

EXEMPLE 340 : N-Méthyl-4-(6-isopropyl-6,7,8,9-tétrahydrofuro[*3,2-f*]quinolin-1-yl) butanamide

Produit de départ : Exemple 334

EXEMPLE 341 : N-[2-(8,8-Diméthyl-8,9-dihydro-*7H*-[*1,4*]dioxino[*2,3-e*]indol-2-yl)éthyl]-N'-propylurée

Produit de départ : Exemple 336

EXEMPLE 342 : N-[2-{4-Benzyl-8-[3-phényl-2-propényl]-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[*f*] quinolin-10-yl}éthyl)-2-cyclohexylacétamide

Produit de départ : Exemple 337

EXEMPLE 343 : N-Cyclopropylméthyl-2-(1-hydroxy-2,3-dihydro-*1H*-benzo[*f*] thiochromèn-10-yl)acétamide

A une suspension d'hydrure de sodium (2,2 mmol) dans le méthanol (50 ml) à -40°C, on ajoute goutte à goutte une solution du produit obtenu dans l'Exemple 219 (2 mmol) en solution dans le méthanol (10 ml). On maintient l'agitation jusqu'à disparition totale du produit de départ (environ 3 heures). En fin de réaction, on verse la solution dans l'eau (30 ml). On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite jusqu'à un volume d'environ 30 ml, puis on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 344 à 349, on procède comme dans l'Exemple 343, mais on remplace le produit de l'Exemple 219 par le produit de l'exemple approprié.

EXEMPLE 344 : N-Méthyl-4-(8-hydroxy-7,7-diméthyl-7,8-dihydrothiéno[*3',2':3,4*]benzo [*f*]furan-1-yl)butanamide

Produit de départ : Exemple 223

EXEMPLE 345 : N-[2-(9-Hydroxy-7,7-diméthyl-3,7,8,9-tétrahydro-thiopyrano[*3,2-e*] indol-1-yl)éthyl]benzamide

Produit de départ : Exemple 225

EXEMPLE 346 : N-[(3-Benzyl-9-hydroxy-8,9-dihydrothiéno[*2',3':5,6*]benzo[*b*][*1,4*]dioxin -2-yl)méthyl]acétamide

Produit de départ : Exemple 228

EXEMPLE 347 : N-[2-(1-Hydroxy-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[*f*]quinolin-10-yl) éthyl]-2-phénylacétamide

Produit de départ : Exemple 332

EXEMPLE 348 : N-Méthyl-4-(9-hydroxy-6-isopropyl-6,7,8,9-tétrahydrofuro[*3,2-f*] quinolin-1-yl)butanamide

Produit de départ : Exemple 334

EXEMPLE 349 : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-9-hydroxy-3-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-*3H*-pyrrolo[*3,2-f*][*1,7*]naphtyridin-1-yl]éthyl}acétamide

Produit de départ : Exemple 335

Les Exemples 350 à 353 sont obtenus en procédant comme dans l'Exemple 268 à partir des substrats appropriés.

EXEMPLE 350 : N-[2-(5-Aminobenzo[b]furan-3-yl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 246

EXEMPLE 351 : N-[2-(7-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 244

EXEMPLE 352 : N-[2-(6-Amino-2,3-dihydro-*1H*-1-indényl)éthyl]acétamide

Produit de départ : Préparation 241

EXEMPLE 353 : N-{2-[5-(Méthylamino)benzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]acétamide

On procède comme dans l'Exemple 290 à partir de la Préparation 246.

EXEMPLE 354 : N-{2-[7-(Méthylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

1 éq du composé obtenu dans l'Exemple 1 est dissous dans du dichlorométhane anhydre et refroidi à l'aide d'un bain de glace. Une solution d'1 éq d'acide *m*-chloroperbenzoïque dans du dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte et le milieu est agité jusqu'à la fin de la réaction

(suivie par CCM). Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu obtenu repris par une solution saturée de Na_2CO_3. Le précipité formé correspondant au produit du titre est filtré.

EXEMPLE 355 : N-{2-[7-(Méthylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On procède comme dans l'Exemple 354 en utilisant 3 éq d'acide *m*-chloroperbenzoïque.

EXEMPLE 356 : N-{2-[7-(Méthylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}acétamide

Stade A : Acide 4-[4-(Méthylthio)phényl]-4-oxobutanoïque

Dans une fiole rodée de 500 ml, 0,17 mol d'anhydride succinique sont ajoutées à une solution de 0,17 mol de thioanisole dans 140 ml de tétrachloroéthane. Le milieu est refroidi à l'aide d'un bain de glace et on additionne par petites portions 0,34 mol de chlorure d'aluminium. Le mélange est ensuite chauffé à 60°C pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi, versé dans l'eau glacée et acidifié par une solution d'HCl 3M. Le précipité formé est essoré, lavé au cyclohexane et recristallisé.

Point de fusion = 153-155°C

Stade B : Acide 4-[4-(Méthylthio)phényl]butanoïque

Dans un ballon de 500 ml, 0,088 mol du composé obtenu au stade A sont dissous dans 0,881 mol d'acide trifluoroacétique. La solution est refroidie à 0°C à l'aide d'un bain de glace et 0,220 mol d'hydrure de triéthylsilane sont ajoutées au moyen d'une ampoule à additionner. Le milieu réactionnel est agité pendant 18 heures à température ambiante puis hydrolysé. Le précipité formé est essoré, lavé à l'eau et au cyclohexane puis solubilisé dans de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et évaporée pour obtenir le produit du titre sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion = 53-55°C

Stade C : 7-(Méthylthio)-3,4-dihydro-1(*2H*)-naphtalénone

Dans un ballon de 500 ml on introduit 0,055 mol du composé obtenu au stade B et 100 g d'acide polyphosphorique. Le milieu réactionnel est chauffé pendant 3 heures à 60°C puis refroidi et versé dans l'eau. On extrait à l'éther éthylique, et la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice. Huile jaune

Stade D : 2-[7-(Méthylthio)-3,4-dihydro-1(*2H*)-naphtalénylidène]acétonitrile

Dans un ballon tricol de 250 ml, on met en suspension 0,041 mol d'hydrure de sodium dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère d'azote. On refroidit dans un bain de glace-sel et on ajoute goutte à goutte 0,041 mol de cyanométhylène phosphonate de diéthyle dilué dans 40 ml de tétrahydrofurane anhydre, puis on laisse sous agitation magnétique pendant 45 minutes. Toujours à froid, on ajoute goutte à goutte 0,031 mol du composé obtenu au stade C solubilisé dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre. L'agitation est maintenue sous atmosphère d'azote pendant 3 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est versé sur un mélange eau/glace, acidifié avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3M et extrait 3 fois par de l'éther éthylique. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et évaporée. Le résidu obtenu est recristallisé.
Point de fusion = 59-61°C

Stade E : 2-[7-(Méthylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]-1-éthylamine, chlorhydrate

0,0046 mol du composé obtenu au stade D sont dissous dans 70 ml de méthanol. On ajoute sous agitation magnétique 0,0092 mol de chlorure de cobalt puis par petites fractions 0,0325 mol de borohydrure de sodium. On laisse sous agitation pendant 3 heures à température ambiante puis on acidifie par une solution d'acide chlorhydrique 6M jusqu'à dissolution du précipité noir. Le méthanol est évaporé sous pression réduite et on extrait par l'éther éthylique. Les deux phases sont décantées puis on alcalinise la phase aqueuse par une solution d'ammoniaque à 20 %. On extrait deux fois par l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur du sulfate de magnésium et on l'évapore sous pression réduite. L'huile obtenue est dissoute dans l'alcool à 95°C puis une solution éthanolique saturée en acide chlorhydrique est ajoutée. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est recristallisé.

Stade F : N-{2-[7-(Méthylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}acétamide

Dans un ballon de 50 ml, on dissout 0,0025 mol du composé obtenu au stade E dans 5 ml de pyridrine. On refroidit la solution à l'aide d'un bain de glace et on ajoute goutte à goutte 5 ml d'anhydride acétique. On laisse sous agitation pendant 5 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3M puis extrait par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée par une solution aqueuse de carbonate de potassium à 10 %, puis à l'eau, séchée sur du sulfate de magnésium, et évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé.

EXEMPLE 357 : N-{2-[7-(Méthylsulfinyl)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl} acétamide

On procède comme dans l'Exemple 354 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 356.

EXEMPLE 358 : N-{2-[7-(Méthylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl} acétamide

On procède comme dans l'Exemple 355 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 356.

EXEMPLE 359 : N-{2-[7-(Méthylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}butanamide

On procède comme dans l'Exemple 354 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 2.

EXEMPLE 360 : N-{2-[7-(Méthylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}butanamide

On procède comme dans l'Exemple 355 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 2.

EXEMPLE 361 : N-{2-[7-(Méthylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}cyclopropane carboxamide

On procède comme dans l'Exemple 354 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 3.

EXEMPLE 362 : N-{2-[7-(Méthylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}cyclopropane carboxamide

On procède comme dans l'Exemple 355 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 3.

EXEMPLE 363 : 2,2,2-Trifluoro-N-{2-[7-(méthylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On procède comme dans l'Exemple 354 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 4.

EXEMPLE 364 : 2,2,2-Trifluoro-N-{2-[7-(méthylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On procède comme dans l'Exemple 355 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 4.

EXEMPLE 365 : N-Méthyl-N'-{2-[7-(méthylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}urée

On procède comme dans l'Exemple 354 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 5.

EXEMPLE 366 : N-Méthyl-N'-{2-[7-(méthylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}urée

On procède comme dans l'Exemple 355 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 5.

EXEMPLE 367 : N-{2-[3-Benzoyl-7-(méthylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On procède comme dans l'Exemple 354 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 6.

EXEMPLE 368 : N-{2-[3-Benzoyl-7-(méthylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On procède comme dans l'Exemple 355 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 6.

EXEMPLE 369 : N-{2-[3-Benzyl-7-(méthylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On procède comme dans l'Exemple 354 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 7.

EXEMPLE 370 : N-{2-[3-Benzyl-7-(méthylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On procède comme dans l'Exemple 355 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 7.

EXEMPLE 371 : N-{2-[7-(Ethylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On procède comme dans l'Exemple 354 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 8.

EXEMPLE 372 : N-{2-[7-(Ethylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On procède comme dans l'Exemple 355 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 8.

EXEMPLE 373 : N-{2-[7-(Propylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On procède comme dans l'Exemple 354 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 9.

EXEMPLE 374 : N-{2-[7-(Propylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On procède comme dans l'Exemple 355 à partir du composé obtenu dans l'Exemple 9.

EXEMPLE 375 : N-{2-[7-(Benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On dissout 4,4 mmoles du composé obtenu dans la Préparation 2 dans 20 ml de dichlorométhane et le tout est placé dans un bicol surmonté d'un réfrigérant et muni d'un septum sous courant d'azote. 6,5 mmol de benzylthiol sont ajoutées grâce à une seringue, puis 8,8 mmoles d'acide triflique. Le milieu est porté à reflux de dichlorométhane pendant 24 heures. Le milieu est refroidi puis hydrolysé par une solution de Na_2CO_3 à 10 %. La phase organique est lavée par une solution de soude à 10 % puis à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage, séchée sur $MgSO_4$, filtrée et évaporée. Le residu est repris par de l'éther, et le précipité formé est filtré. Le filtrat est évaporé, repris par de l'éther de Pétrole, et le précipité formé est filtré puis recristallisé dans un mélange Toluène/cyclohexane (1/4).

Point de fusion = 80-83°C

EXEMPLE 376 : N-{2-[7-(Benzylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On procède comme dans l'Exemple 354 à partir de l'Exemple 375.

EXEMPLE 377 : N-{2-[7-(Benzylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On procède comme dans l'Exemple 355 à partir de l'Exemple 375.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

EXEMPLE A : Etude de la toxicité aiguë

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

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

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

Protocole

1) Les membranes de pars tuberalis de mouton sont préparées et utilisées comme tissu cible dans des expériences de saturation pour déterminer les capacités et affinités de liaison pour la 2-[^{125}I]-iodomélatonine.

2) Les membranes de pars tuberalis de mouton sont utilisées comme tissu cible, avec les différents composés à tester, dans des expériences de liaison compétitive par rapport à la mélatonine.

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

Résultats

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

EXEMPLE C : Etude de liaison aux récepteurs mt_1 et MT_2 de la mélatonine

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

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

Ainsi, les valeurs d'IC_{50} trouvées pour les composés de l'invention attestent d'une liaison pour l'un ou l'autre des sous-types réceptoriels mt_1 ou MT_2, ces valeurs étant ≤ 10 µM.

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

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

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

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

Protocole expérimental

Des rats mâles âgés de un mois sont soumis dès leur arrivée au laboratoire à un cycle lumineux de 12h de lumière par 24h (LD 12 : 12).
Après 2 à 3 semaines d'adaptation, ils sont placés dans des cages équipées d'une roue reliée à un système d'enregistrement afin de détecter les phases d'activité locomotrice et de suivre ainsi les rythmes nycthéméraux (LD) ou circadiens (DD).

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

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

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

- entraînement des rythmes d'activité par le rythme lumineux,
- disparition de l'entraînement des rythmes en obscurité permanente,
- entraînement par l'administration quotidienne de la molécule ; effet transitoire ou durable.

Un logiciel permet :

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

Résultats

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

EXEMPLE E : Test des cages claires/obscures

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

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

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

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

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

Protocole

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

Après sacrifice, l'artère caudale est isolée et maintenue dans un milieu richement oxygéné. Les artères sont ensuite cannulées aux deux extrémités, suspendues verticalement dans une chambre d'organe dans un milieu approprié et perfusées via leur extrémité proximale. Les changements de

pression dans le débit de la perfusion permettent d'évaluer l'effet vasoconstricteur ou vasodilatateur des composés.

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

Résultats

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

EXEMPLE G : Composition pharmaceutique : Comprimés

1000 comprimés dosés à 5 mg de N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide (Exemple 1)	5 g
Amidon de blé	20 g
Amidon de maïs	20 g
Lactose	30 g
Stéarate de magnésium	2 g
Silice	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g

REVENDICATIONS

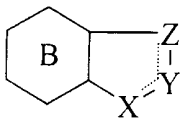
1. Composé de formule (I) :

$$R-A-R' \quad (I)$$

dans laquelle :

♦ A représente :

– un système cyclique de formule (II) :



(II)

où • X représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2), ou NR_0 (dans lequel R_0 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou SO_2Ph),

• Y représente un atome d'azote ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2),

• Z représente un atome d'azote ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2),

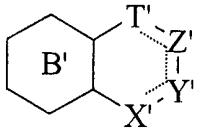
X, Y et Z ne pouvant représenter simultanément trois hétéroatomes,

• B représente un noyau benzénique ou pyridinique,

• la représentation .... signifie que les liaisons peuvent être simples ou doubles étant entendu que la valence des atomes est respectée,

dans lequel R substitue le cycle B et R' substitue le cycle contenant les groupements X, Y et Z, ou R et R' substituent le cycle B,

– un système cyclique de formule (III) :



(III)

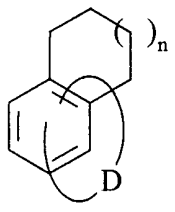
où
- X' représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2),
- Y' représente un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2), ou NR_0 où R_0 est tel que défini précédemment,
- Z' représente un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2), ou NR_0 où R_0 est tel que défini précédemment,
- T' représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2),

étant entendu que lorsque Y' ou Z' représentent un hétéroatome, les trois autres variables ((X', Z', T') et (X', Y', T') respectivement) ne peuvent représenter un hétéroatome,

- la représentation .... a la même signification que précédemment,
- B' représente : * un noyau benzénique,
  * un noyau naphtalénique lorsque X', Y', Z' et T' ne représentent pas simultanément un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2),
  * ou un noyau pyridinique lorsque X' et T' représentent simultanément un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2),

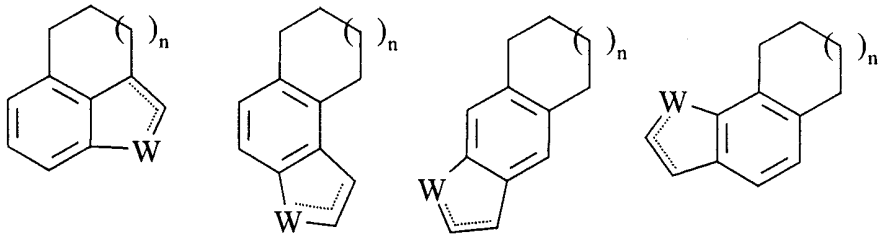
dans lequel R substitue le cycle B' et R' substitue le cycle contenant les groupements X', Y', Z' et T', ou R et R' substituent le cycle B',

– un système cyclique de formule (IV) :



(IV)

représentant les systèmes cycliques (IV_{a-d}) :

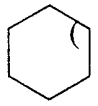


(IV_a) (IV_b) (IV_c) (IV_d)

où • n est un entier tel que $0 \leq n \leq 3$,

• W représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement $[C(H)_q]_p$ (où q vaut 0, 1 ou 2, et p vaut 1 ou 2), ou NR_0 où R_0 est tel que défini précédemment,

• la représentation .... a la même signification que précédemment,

dans lequel R' substitue le cycle  et R substitue l'un ou l'autre des deux autres cycles,

– ou un groupement biphényle dans lequel R substitue un des cycles benzéniques et R' substitue l'autre, ou R et R' substituent le même cycle benzénique,

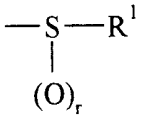
étant entendu que les systèmes cycliques de formules (II), (III) et (IV) et le groupement biphényle peuvent être substitués ou non (en plus des substituants R et R') par 1 à 6 radicaux, identiques ou différents, choisis parmi R_a, OR_a, COR_a, $COOR_a$, $OCOR_a$, OSO_2CF_3 cyano, nitro ou atomes d'halogène,

où R_a représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C_3-C_8) substitué ou non, cycloalkyle (C_3-C_8) alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, cycloalkényle (C_3-C_8) substitué ou non, cycloalkényle (C_3-C_8) alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkényle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, hétérocycloalkényle substitué ou non, hétérocycloalkylalkyle

(C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, ou hétérocycloalkényl alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non,

◆ R représente :

– un groupement de formule (V) :



(V)

où • r est un entier tel que $0 \leq r \leq 2$,

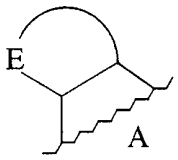
• R^1 représente un atome d'halogène, un groupement R_a, OR_a, COR_a ou $COOR_a$ où R_a a la même définition que précédemment,

étant entendu que R ne peut représenter un groupement SO_3H,

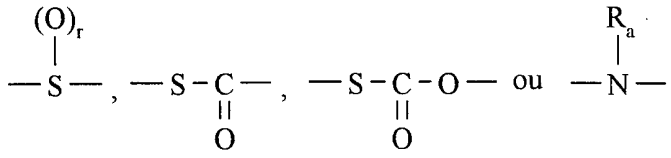
– un groupement $-NR'_aR''_a$ dans lequel R'_a et R''_a, identiques ou différents, peuvent prendre toutes les valeurs de R_a et peuvent également former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique contenant 5 à 10 chaînons pouvant comporter, en plus de l'atome d'azote, un à trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

– ou forme avec deux atomes de carbone adjacents de la structure cyclique A qui le porte, lorsque A représente un système cyclique de formule (II) ou (III) ou un groupement biphényle,

un cycle de formule (VI) :



(VI)

où E représente un groupement 

dans lesquels r et R_a sont tels que définis précédemment,

le cycle formé contenant de 5 à 7 atomes et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, soufre et oxygène, une ou plusieurs insaturations, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi R_a, OR_a, COR_a, $COOR_a$, $OCOR_a$, $NR'_aR''_a$, $NR_aCOR'_a$, $CONR'_aR''_a$, cyano, oxo, SR_a, $S(O)R_a$, SO_2R_a, CSR_a, $NR_aCSR'_a$, $CSNR'_aR''_a$, $NR_aCONR'_aR''_a$, $NR_aCSNR'_aR''_a$ ou atomes d'halogène,

où R_a, R'_a et R''_a, identiques ou différents peuvent prendre toutes les valeurs de R_a et R'_a et R''_a peuvent également former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

- ♦ et R' représente un groupement de formule (VII) :

$$-G-R^2 \qquad (VII)$$

où • G représente une chaîne alkylène $-(CH_2)_t-$ (dans laquelle t est un entier tel que $0 \leq t \leq 4$), éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi R_a, OR_a, $COOR_a$, COR_a (dans lesquels R_a est tel que défini précédemment) ou atomes d'halogène,

• et R^2 représente un groupement $-\overset{R_a}{\underset{}{N}}-\overset{\overset{Q}{\|}}{C}-R'_a$, $-\overset{R_a}{\underset{}{N}}-\overset{\overset{Q}{\|}}{C}-NR'_aR''_a$, $-\overset{\overset{Q}{\|}}{C}-NR'_aR''_a$ ou $-O-\overset{R_a}{\underset{}{N}}-\overset{\overset{Q}{\|}}{C}-R'_a$ dans lesquels Q, R_a, R'_a et R''_a (identiques ou différents) sont définis de la même façon que précédemment, R'_a et R''_a pouvant former avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

étant entendu que :

- par ''hétérocycloalkyle'' on entend tout groupement saturé mono ou polycyclique contenant de 5 à 10 atomes contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

- par ''hétérocycloalkényle'' on entend tout groupement mono ou polycyclique non aromatique contenant une ou plusieurs insaturations, contenant de 5 à 10 atomes et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

- le terme ''substitué'' affecté aux expressions ''alkyle'', ''alkényle'', ''alkynyle'', signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino ou atomes d'halogène,

- le terme ''substitué'' affecté aux expressions ''cycloalkyle'', ''cycloalkylalkyle'', ''cycloalkényle'', ''cycloalkénylalkyle'', ''hétérocycloalkyle'', ''hétérocycloalkényle'', ''hétérocycloalkylalkyle'', ''hétérocycloalkénylalkyle'', signifie que la partie cyclique de ces groupements est substituée par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino ou atomes d'halogène,

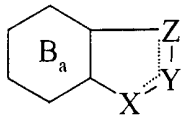
- par ''aryle'' on entend tout groupement aromatique mono ou polycyclique contenant 6 à 22 atomes de carbone, ainsi que le groupement biphényle,

- par ''hétéroaryle'' on entend tout groupement aromatique mono ou polycyclique contenant de 5 à 10 atomes contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

les groupements ''aryle'' et ''hétéroaryle'' pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cyano, nitro, amino ou atomes d'halogène,

étant entendu que :

- lorsque A représente un cycle de formule (IIa) :



(IIa)

dans laquelle X, Y, Z et la représentation ..... ont la même signification que précédemment, B_a représente un noyau benzénique et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R^2 dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R^2 représente un groupement $-CONR'_aR''_a$ où R'_a et R''_a ont la même définition que précédemment,

- lorsque A représente un noyau naphtalène, et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R^2 dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R^2 représente un groupement -$NHCOR_b$ où R_b représente un groupement alkyle (C_1-C_4) ou phénol éventuellement substitué,

- lorsque A représente le 1-naphtol et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R^2 dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R^2 représente un groupement -$CONHR_c$ où R_c représente un groupement phényle éventuellement substitué,

- lorsque A représente un noyau tétrahydronaphtalène et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R^2 lequel G représente une liaison simple (t=0) et R^2 représente un groupement -NR_aCOR_d où R_d représente un groupement cycloakyle (C_3-C_8),

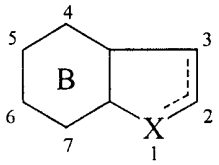
- lorsque A représente un noyau indole substitué en position 2 par un phényle éventuellement substitué, alors R^2 ne peut représenter un groupement -$NHCOR_e$ dans lequel R_e est un groupement contenant un hétérocycle mono ou bicyclique aromatique ou non,

- le composé de formule (I) ne peut représenter :
  * le N-{2-[4-méthylthio]-*1H*-3-indolyl]éthyl}formamide
  * le 2-(acétylamino)-3-{7-[(2-hydroxyéthyl)thio]-*1H*-3-indolyl}propanamide

* le 2-(acétylamino)-3-{2,7-di[(2-hydroxyéthyl)thio]-*1H*-3-indolyl}propanamide,

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

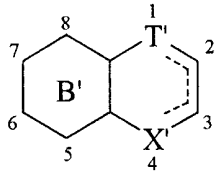
2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') :



(II')

dans laquelle B, X et la représentation ..... sont tels que définis dans la revendication 1 , leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') :



(III')

dans laquelle B', X', T' et la représentation ..... sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 5 par un groupement R tel que défini dans la revendication 1 et en 3 par un groupement R' tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7 par un groupement R tel que défini dans la revendication 1 et

en 1 ou 2 par un groupement R' tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (V), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (VI), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

8. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement $NR'_aR''_a$ où R'_a et R''_a sont tels que définis da revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (V) où r vaut 0 et R^1 représente un groupement R_a tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

10. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement $NR'_aR''_a$ où R'_a et R''_a sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (VI) où E représente un groupement $-\underset{\underset{(O)_r}{|}}{S}-$ ou $-\underset{\underset{R_a}{|}}{N}-$ dans lesquels r et R_a sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

12. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R' représente un groupement G-R^2 dans lequel G représente une chaîne alkylène -$(CH_2)_t$- non substituée ou substituée où t vaut 2 ou 3, et R^2 représente un groupement $-N(R_a)-C(=Q)-R'_a$, $-N(R_a)-C(=Q)-NR'_aR''_a$ ou $-C(=Q)-NR'_aR''_a$ dans lesquels R_a, R'_a, R''_a et Q sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

13. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R' représente un groupement G-R^2 dans lequel G représente une chaîne alkylène -$(CH_2)_t$- où t vaut 2 ou 3, et R^2 représente un groupement -NHCOR'$_a$ ou -CONHR'$_a$ où R'$_a$ est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastereoisomeres, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

14. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') et R représente un groupement de formule (V), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') et R représente un groupement -NR'$_a$R''$_a$, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

16. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') et R représente un groupement de formule (VI), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

17. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') et R représente un groupement de formule (V), leurs énantiomères et

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

18. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') et R représente un groupement $-NR'_aR''_a$, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

19. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') et R représente un groupement de formule (VI), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

20. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 5 par un groupement de formule (V) et en 3 par un groupement de formule (VII), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

21. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 5 par un groupement $-NR'_aR''_a$ et en 3 par un groupement de formule (VII), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

22. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 4-5 par un groupement de formule (VI) et en 3 par un groupement de formule (VII), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

23. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7 par un groupement de formule (V) et en 1 ou 2 par un groupement de formule (VII), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

24. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7 par un groupement $-NR'_aR''_a$ et en 1 ou 2 par un groupement de formule (VII), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

25. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7-8 par un groupement de formule (VI) et en 1 ou 2 par un groupement de formule (VII), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

26. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitués en 5 par un groupement de formule $-\underset{\underset{(O)_r}{|}}{S}-R_a$ où r et R_a sont tels que définis dans la revendication 1,

et substitués en 3 par un groupement de formule (VII) où G représente une chaîne $-(CH_2)_t-$ substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et R^2 représente un groupement $-\overset{R_a}{\underset{|}{N}}-\underset{\underset{Q}{||}}{C}-R'_a$,

$-\overset{R_a}{\underset{|}{N}}-\underset{\underset{Q}{||}}{C}-NR'_aR''_a$ ou $-\underset{\underset{Q}{||}}{C}-NR'_aR''_a$ où Q, R_a, R'_a et R''_a sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

27. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitués en 5 par un groupement de formule $-NR'_aR''_a$ où R_a et R'_a sont tels que définis dans la revendication 1,

et substitués en 3 par un groupement de formule (VII) où G représente une chaîne $-(CH_2)_t-$

substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et R^2 représente un groupement $-N(R_a)-C(=Q)-R'_a$, $-N(R_a)-C(=Q)-NR'_aR''_a$ ou $-C(=Q)-NR'_aR''_a$ où Q, R_a, R'_a et R''_a sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

28. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 4-5 par un groupement de formule (VI) où E représente un groupement $-S(O)_r-$ où r est tel que défini dans la revendication 1,

et substitués en 3 par un groupement de formule (VII) où G représente une chaîne $-(CH_2)_t-$ substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et R^2 représente un groupement $-N(R_a)-C(=Q)-R'_a$, $-N(R_a)-C(=Q)-NR'_aR''_a$ ou $-C(=Q)-NR'_aR''_a$ où Q, R_a, R'_a et R''_a sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

29. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitués en 4-5 par un groupement de formule (VI) où E représente un groupement $-N(R_a)-$ où R_a est tel que défini dans la revendication 1,

et substitués en 3 par un groupement de formule (VII) où G représente une chaîne $-(CH_2)_t-$

substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et R^2 représente un groupement $-N(R_a)-C(=Q)-R'_a$,

$-N(R_a)-C(=Q)-NR'_aR''_a$ ou $-C(=Q)-NR'_aR''_a$ où Q, R_a, R'_a et R''_a sont tels que définis dans la

revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

30. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitués en 7 par un groupement de formule $-S(=O)_r-R_a$ où r et R_a sont tels

que définis dans la revendication 1,

et substitués en 1 ou 2 par un groupement de formule (VII) où G représente une chaîne

$-(CH_2)_t-$ substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et R^2 représente un groupement $-N(R_a)-C(=Q)-R'_a$,

$-N(R_a)-C(=Q)-NR'_aR''_a$ ou $-C(=Q)-NR'_aR''_a$ où Q, R_a, R'_a et R''_a sont tels que définis dans la

revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

31. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitués en 7 par un groupement de formule $-NR'_aR''_a$ où R'_a et R''_a sont tels que définis dans la revendication 1,

et substitués en 1 ou 2 par un groupement de formule (VII) où G représente une chaîne

$-(CH_2)_t-$ substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et R^2 représente un groupement $-N(R_a)-C(=Q)-R'_a$,

$-N(R_a)-C(=Q)-NR'_aR''_a$ ou $-C(=Q)-NR'_aR''_a$ où Q, R_a, R'_a et R''_a sont tels que définis dans la

revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

32. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitués en 7-8 par un groupement de formule (VII) où E représente un groupement $-S(O)_r-$ où r est tel que défini dans la revendication 1,

et substitués en 1 ou 2 par un groupement de formule (VII) où G représente une chaîne $-(CH_2)_t-$ substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et R^2 représente un groupement $-N(R_a)-C(=Q)-R'_a$, $-N(R_a)-C(=Q)-NR'_aR''_a$ ou $-C(=Q)-NR'_aR''_a$ où Q, R_a, R'_a et R''_a sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

33. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7-8 par un groupement de formule (VI) où E représente un groupement $-N(R_a)-$ où R_a est tel que défini dans la revendication 1,

et substitués en 1 ou 2 par un groupement de formule (VII) où G représente une chaîne $-(CH_2)_t-$ substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et R^2 représente un groupement $-N(R_a)-C(=Q)-R'_a$, $-N(R_a)-C(=Q)-NR'_aR''_a$ ou $-C(=Q)-NR'_aR''_a$ où Q, R_a, R'_a et R''_a sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

34. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau naphtalène, dihydro ou tétrahydronaphtalène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R'),

de préférence en position 3, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable .

35. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzofurane ou dihydrobenzofurane éventuellement substitués (en plus des substituants R et R'), de préférence en position 2, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

36. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzothiophène ou dihydrobenzothiophène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R'), de préférence en position 2, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

37. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau indole ou indoline éventuellement substitués (en plus des substituants R et R'), de préférence en position 2, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

38. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau azaindole, éventuellement substitué (en plus des substituants R et R'), de préférence en position 2, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

39. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau naphtalène, dihydro ou tétrahydronaphtalène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 3,

substitués en 7 par un groupement $-\underset{\underset{(O)_r}{|}}{S}-R_a$ où r et R_a sont tels que définis dans la revendication 1,

et substitués en 1 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

40. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzofurane ou dihydrobenzofurane éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2,

substitués en 5 par un groupement $-\underset{\underset{(O)_r}{|}}{S}-R_a$ où r et R_a sont tels que définis dans la revendication 1,

et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t$-NHCOR'$_a$ ou $-(CH_2)_t$-CONHR'$_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'$_a$ est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement.

41. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzothiophène ou dihydrobenzothiophène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2,

substitués en 5 par un groupement $-\underset{\underset{(O)_r}{|}}{S}-R_a$ où r et R_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t$-NHCOR'$_a$ ou $-(CH_2)_t$-CONHR'$_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'$_a$ est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

42. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau indole ou indoline éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2,

substitués en 5 par un groupement $-\underset{\underset{(O)_r}{|}}{S}-R_a$ où r et R_a sont tels que définis dans la revendication 1,

et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t$-NHCOR'$_a$ ou $-(CH_2)_t$-CONHR'$_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'$_a$ est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

43. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau azaindole éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2,

substitués en 5 par un groupement $-\underset{\underset{(O)_r}{|}}{S}-R_a$ où r et R_a sont tels que définis dans la revendication 1,

et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t$-NHCOR'$_a$ ou $-(CH_2)_t$-CONHR'$_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'$_a$ est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

44. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau furopyridine éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement $-\underset{\underset{(O)_r}{|}}{S}-R_a$ où r et R_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t$-NHCOR'$_a$ ou $-(CH_2)_t$-CONHR'$_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'$_a$ est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

45. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau thiénopyridine éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement $-\underset{\underset{(O)_r}{|}}{S}-R_a$ où r et R_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t$-NHCOR'$_a$ ou $-(CH_2)_t$-CONHR'$_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'$_a$ est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

46. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que A représente un noyau naphtalène, dihydro ou tétrahydronaphtalène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 3, substitués en 7 par un groupement $-NR'_aR''_a$ où R'$_a$ et R''$_a$ sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 1 par un groupement $-(CH_2)_t$-NHCOR'$_a$ ou $-(CH_2)_t$-CONHR'$_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'$_a$ est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

47. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzofurane ou dihydrobenzofurane éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement $-NR'_aR''_a$ où R'_a et R''_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

48. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzothiophène ou dihydrobenzothiophène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement $-NR'_aR''_a$ où R'_a et R''_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

49. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau indole ou indoline éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement $-NR'_aR''_a$ où R'_a et R''_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

50. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau azaindole éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement $-NR'_aR''_a$ où R'_a et R''_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

51. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau furopyridine éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2,

substitués en 5 par un groupement $-NR'_aR''_a$ où R'_a et R''_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

52. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau thiénopyridine éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement $-NR'_aR''_a$ où R'_a et R''_a sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ou $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ où t vaut 2 ou 3, et R'_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

53. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau naphtalène, éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 3, substitués en 7 par un groupement -SAlk où Alk représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié substitué ou non, et substitués en 1 par un groupement $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$, $-(CH_2)_t-CONHR'_a$ ou $-(CH_2)_t-NH-CO-NR'_aR''_a$ où t vaut 2 ou 3 et R'_a et R''_a sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

54. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

55. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}butanamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

56. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

57. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

58. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-Méthyl-N'-{2-[7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}urée, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

59. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[3-Benzoyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

60. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[3-Benzyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

61. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Ethylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

62. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Propylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

63. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

64. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

65. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

66. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylsulfinyl)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

67. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylsulfonyl)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

68. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

69. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Benzylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

70. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Benzylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

71. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

* le N-[2-(7-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]benzamide
* le N-[2-(3-Benzyl-7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]-1-cyclohexanecarboxamide
* le N-[2-(5-Mercaptobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]acétamide
* le N-[2-(2-Benzyl-5-mercaptobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropanecarboxamide,

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

72. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

* le N-{2-[7-(Allylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide
* le N-{2-[7-(Benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide
* le N-Méthyl-2-[7-(cyclopentylthio)-1-naphtyl]acétamide
* le N-Cyclohexyl-4-[7-(phénylthio)-1-naphtyl]butanamide
* le N-{2-[7-(Allylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide
* le N-{2-[7-(Benzylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide
* le N-{3-[7-(1-Propénylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]propyl}acétamide

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

73. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

* le N-{[(6-Benzylthio)-2-phényl-*2H*-3-chrométnyl]méthyl}acétamide,
* le N-{2-[5-(2-Pyridylthio)benzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}acétamide
* le N-{[2-Benzyl-5-(3-buténylthio)benzo[*b*]thiophèn-3-yl]méthyl}acétamide
* le N-{2-[5-(Allylthio)-2-benzylbenzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide
* le N-{2-[5-(Propylthio)-2-phénylbenzo[*b*]thiophèn-3-yl]éthyl}acétamide
* le N-{2-[5-(Isopentylthio)benzo[*b*]thiophèn-3-yl]éthyl}acrylamide
* le N-{[2-(2-Furylméthyl)-5-(2-propynylthio)benzo[*b*]furan-3-yl]méthyl}acétamide,

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

74. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[1-Méthyl-2-phényl-5-(propylthio)-*1H*-pyrrolo[*2,3-b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

75. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[4-(Butylthio)-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl]propanamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

76. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

* le 10-{3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]propyl}-1-méthyl-*3H*-benzo[*f*]thiochromène-3-carboxylate d'éthyle
* le N-[3-(1-Oxo-2,3,7,8,9,10-hexahydro-*1H*-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)propyl]acétamide
* le N-(2-(*3H*-Benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)éthyl]-2-bromoacétamide,

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

77. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

* le N-[(2-Benzyl-8,9-dihydro-*7H*-thiéno[*3,2-f*]thiochromèn-1-yl)méthyl]acétamide
* le N-(3-(7-Méthyl-*7H*-thiochroméno[*6,5-b*]furan-1-yl)propyl]acétamide
* le N-Méthyl-4-(8-hydroxy-7,7-diméthyl-7,8-dihydrothiéno[3',2':3,4]benzo[*f*]furan-1-yl) butanamide,

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

78. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

* le N-{2-[7-Amino-3-(cyclopropylméthyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide,
* le N-{2-[7-(Diéthylamino)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide
* le N-{2-[7-(Hexylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}acétamide
* le N-[(6-Morpholino-2-phényl-*2H*-3-chrométnyl)méthyl]acétamide,

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

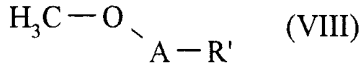
79. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

* le N-[2-(3-Benzyl-*3H*-benzo[*e*]indol-9-yl)propyl]-1-cyclohexanecarboxamide
* le 9-[2-(Phénylacétylamino)éthyl]-1-méthyl-*3H*-benzo[*e*]indol-2-carboxylate d'éthyle
* le N-[2-(4-Méthyl-1,2,3,4-tétrahydro[*f*]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide
* le N-[2-(1-Hydroxy-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[*f*]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phényl-acétamide,

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

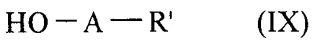
80. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[(2-Benzyl-6-éthyl-6,7-dihydrothiéno[*3,2-f*]quinolin-1-yl)méthyl]acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

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



(VIII)

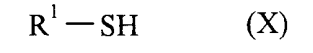
dans laquelle A et R' sont tels que définis précédemment, que l'on soumet à une déméthylation en utilisant des agents classiques comme HBr, $AlCl_3$, $AlBr_3$, BBr_3 ou des systèmes binaires acides de Lewis/nucléophiles comme $AlCl_3/PhCH_2SH$, ou BBr_3/Me_2S par exemple, pour obtenir le composé de formule (IX) :



(IX)

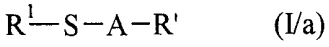
dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment,

- sur lequel on condense, en présence d'acide trifluorométhane sulfonique, un thiol de formule (X) :



(X)

dans laquelle R^1 est tel que défini précédemment, afin d'obtenir le composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/a)

dans laquelle R^1, A et R' sont définis comme précédemment,

composé de formule (I/a) qui peut être obtenu, lorsque R^1 représente un groupement R_a défini comme précédemment, directement à partir du composé de formule (X) par action d'$AlCl_3$ et du thiol de formule (XI) :



(XI)

dans laquelle R_a est défini comme précédemment,

composé de formule (I/a) qui peut être obtenu à partir du composé de formule (I/a'), cas particulier des composés de formule (I/a) :

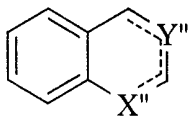
$$HS—A—R' \qquad (I/a')$$

dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment, mis en réaction en milieu basique avec un composé de formule (XII) :

$$R'^{1}—M \qquad (XII)$$

dans laquelle R'^{1} peut représenter toute les valeurs de R^1 à l'exception de l'hydrogène et M représente un groupe partant comme un atome d'halogène par exemple,

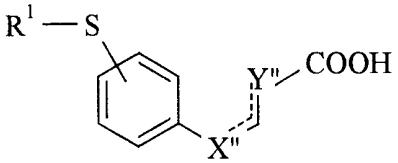
composé de formule (I/a) pouvant être par ailleurs obtenu, lorsque A représente un système cyclique de formule (XIII) :



(XIII)

dans laquelle la représentation ..... est telle que définie précédemment, Y'' représente un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2) ou une liaison, et X'' représente un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2) ou NR_0 (où R_0 est tel que défini précédemment) étant entendu que lorsque X'' représente un atome d'azote ou un groupement NR_0 alors Y'' représente une liaison,

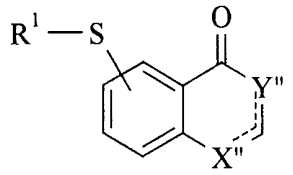
à partir d'un composé de formule (XIV) :



(XIV)

dans laquelle R^1, X'', Y'' et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

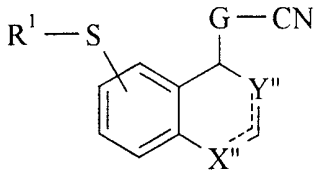
qui est cyclisé, en présence d'acide polyphosphorique pour conduire au composé de formule (XV) :



(XV)

dans laquelle R^1, X'', Y'' et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

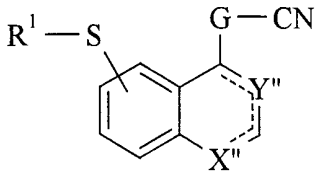
que l'on soumet à une réaction de Wittig puis à une réduction afin de conduire au composé de formule (XVI) :



(XVI)

dans laquelle R^1, X'', Y'', G et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

qui peut être oxydé afin de conduire au composé de formule (XVII) :

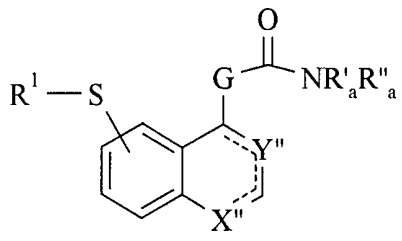


(XVII)

dans laquelle R^1, X'', Y'', G et la représentation ..... ont la même définition que précédemment,

qui est :

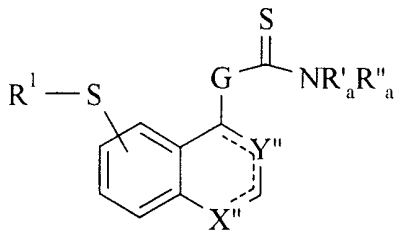
* soit hydrolysé en milieu acide ou basique puis soumis, après activation sous forme de chlorure d'acide ou en présence d'un agent de couplage, à l'action d'une amine $HNR'_aR''_a$ dans laquelle R'_a et R''_a sont définis comme précédemment afin de conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/b)

dans laquelle R^1, X'', Y'', G, R'_a, R''_a et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

que l'on peut soumettre à un agent de thionation comme le réactif de Lawesson pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/c)

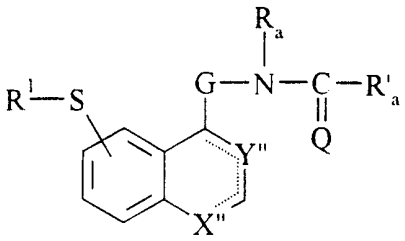
dans laquelle R^1, X'', Y'', G, R'_a, R''_a et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

* soit réduit puis mis en réaction avec :
  - un chlorure d'acyle $ClCOR'_a$ ou l'anhydride (mixte ou symétrique) correspondant pour lesquels R'_a est tel que défini précédemment, suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule (XVIII) :

$$R_{1a} — J \qquad (XVIII)$$

dans laquelle R_{1a} peut prendre toute les valeurs du groupement R_a à l'exception de l'atome d'hydrogène et J représente un groupe partant comme un atome d'halogène ou un groupement tosyle,

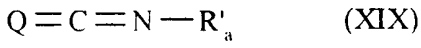
et/ou de l'action d'un agent de thionation afin de conduire au composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/d)

dans laquelle R^1, X'', Y'', G, R_a, R'_a, Q et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

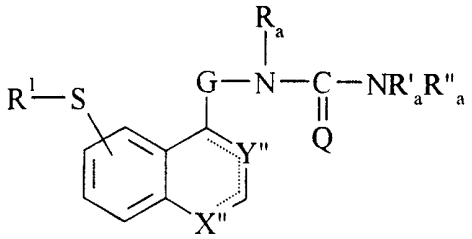
- ou avec un composé de formule (XIX) :



(XIX)

dans laquelle Q et R'_a sont définis comme précédemment,

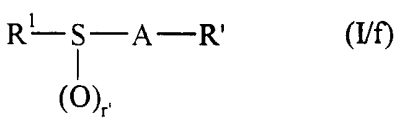
suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule (XVIII) afin de conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



(I/e)

dans laquelle R^1, X'', Y'', G, R_a, R'_a, R''_a, Q et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

les composés (I/a) à (I/e) pouvant être mis en réaction avec un agent oxydant comme H_2O_2, $NaIO_4$, $KMnO_4$, NaOCl, ou l'acide méta-chloroperbenzoïque par exemple, pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



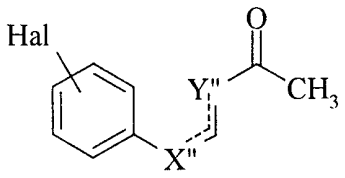
(I/f)

dans laquelle R^1, A et R' sont définis comme précédemment, et r' représente un entier tel que $1 \leq r' \leq 2$,

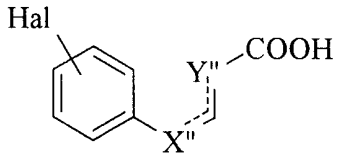
– ou composé de formule (IX) que l'on transforme, grâce à l'action de réactifs tels que $POCl_3$, PCl_5, Ph_3PBr_2, $PhPCl_4$, HBr ou HI en dérivé halogéné correspondant de formule (XX) :

(XX)

dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène (les composés de formule (XX) pouvant être obtenus par des réactions d'échange comme par exemple le traitement d'un dérivé chloré par KF au sein de la diméthylformamide pour conduire au dérivé fluoré correspondant, ou le traitement d'un dérivé bromé par KI en présence de sels de cuivre pour conduire au dérivé iodé correspondant, composés de formule (XX) pouvant par ailleurs être obtenus à partir de composés de formule (XX_1) ou (XX_2) :



(XX_1)

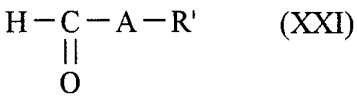


(XX_2)

dans lesquels Hal, X'' et Y'' sont définis comme précédemment),

composé de formule (XX) qui est :

- soit traité par du monoxyde de carbone et Bu_3SnH, la réaction étant catalysée par du palladium (0), pour conduire à l'aldéhyde correspondant de formule (XXI) :



(XXI)

dans laquelle A et R' sont tels que définis précédemment,
composé de formule (XXI) pouvant par ailleurs être obtenu par des techniques classiques de lithiations à partir du dérivé halogéné de formule (XX), ou par l'intermédiaire du dérivé vinylique correspondant (obtenu à partir du composé de formule (XX) par action de vinyltributylétain et de palladium tetrakis) soumis à une ozonolyse, ou encore par formylation directe du noyau A selon une réaction de Vilsmeier par exemple,

composé de formule (XXI) que l'on soumet à un agent oxydant pour obtenir le composé de formule (XXII) :

$$HOOC-A-R' \qquad (XXII)$$

dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment, qui est transformé, après l'action de chlorure de thionyle et d'un azidure, puis d'un acide, en composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :

$$H_2N-A-R' \qquad (I/g)$$

dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment, sur lequel on condense une ou deux molécules d'un composé de formule (XVIII) pour obtenir le composé de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :

$$R'_{2a}R_{2a}N-A-R' \qquad (I/h)$$

dans laquelle A et R' ont la même signification que précédemment et R'_{2a} et R_{2a}, identiques ou différents, représentent un groupement R_a avec la condition suivante : R'_{2a} et R_{2a} ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène et ne peuvent former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique,

ou composé de formule (XX) qui est soumis, dans des conditions de substitution nucléophile aromatique, à l'action d'une amine $R'_aR''_aNH$ dans laquelle R'_a et R''_a sont tels que définis précédemment (R'_a et R''_a peuvent entre autres former avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment), pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :

$$R'_aR''_aN-A-R' \qquad (I/i)$$

dans laquelle R'_a, R''_a, A et R' sont tels que définis précédemment,

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

82. Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, pour lesquels R représente un cycle de formule (VI) tel que défini dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ les composés de formule (I/a) à (I/i), que l'on cyclise selon des procédés classiques décrits.

83. Composés de formule (XX_A) selon la revendication 74, cas particulier des composés de formule (XX) :

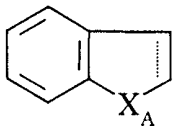
$$Hal - A_A - R'_A \qquad (XX_A)$$

dans laquelle :

- Hal représente un atome d'halogène (fluor, chlore, brome, iode)

- A_A représente :

  - un cycle de formule (a) :

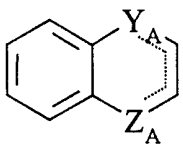


(a)

dans laquelle X_A représente un atome de soufre, ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2) ou NR_0 (dans lequel R_0 est tel que défini précédemment), et la représentation .... a la même signification que précédemment,

où l'atome d'halogène substitue le noyau benzénique et le groupement R'_A substitue le cycle à 5 chaînons,

  - ou un cycle de formule (b) :



(b)

dans laquelle Y_A et Z_A, identiques ou différents représentent un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement $C(H)_q$ (où q vaut 0, 1 ou 2), et la représentation .... a la même signification que précédemment,

où l'atome d'halogène substitue le noyau benzénique et le groupement R'_A substitue l'un ou l'autre des deux cycles,

les cycles de formule (a) ou (b) pouvant être substitués (en plus de l'atome d'halogène et du groupement R'_A) par un ou plusieurs groupements choisis parmi R_a, COR_a, $COOR_a$, $OCOR_a$ où R_a est tel que défini précédemment,

- et R'_A représente un groupement $G\text{-}R^2_A$ dans lequel G est tel que défini précédemment et R^2_A représente un groupement $-N(R_a)-C(=Q)-R'_a$ ou $-N(R_a)-C(=Q)-NR'_aR''_a$ où R_a, R'_a, R''_a et Q sont tels que définis précédemment,

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

en tant qu'intermédiaires de synthèse mais également en tant que composés utiles pour le traitement des troubles liés au système mélatoninergique.

84. Compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 80 et 83 ou un de leurs sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

85. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 84 utiles pour la fabrication de médicaments pour le traitement des troubles liés au système mélatoninergique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int tional Application No
PCT/FR 99/01100

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07C233/36 C07C233/40 C07C317/32 C07C323/40 C07C323/41
C07C323/44 C07D209/60 C07D221/10 C07D295/12 C07D307/81
C07D333/58 C07D335/08 C07D407/12 C07D471/04 C07D495/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 530 087 A (ADIR) 3 March 1993 (1993-03-03) page 2 ---	1,77,78
A	EP 0 562 956 A (ADIR) 29 September 1993 (1993-09-29) page 2 - page 3 ---	1,77,78
A	EP 0 662 471 A (ADIR) 12 July 1995 (1995-07-12) page 2 - page 3 ---	1,77,78
A	EP 0 728 738 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 28 August 1996 (1996-08-28) page 4 --- -/--	1,77,78

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 August 1999	11/08/1999

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	English, R

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In tional Application No
PCT/FR 99/01100

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 745 584 A (ADIR) 4 December 1996 (1996-12-04) page 3 - page 4	1,77,78
A	EP 0 745 583 A (ADIR) 4 December 1996 (1996-12-04) page 3 - page 4	1,77,78

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 August 1999	

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	English, R

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 99/01100

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: not applicable
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see supplementary sheet INFORMATION FOLLOW-UP PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International application No.
PCT/FR 99/01100

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: not applicable

In view of the very wide scope of the Markush-type claims, the international search was carried out duly taking into account the PCT Search Guidelines (PCT/GL/2), C-III, paragraphs 2.1, 2.3 in combination with 3.7 and PCT Rule 33.3, paying particular attention to the inventive concept as illustrated by the examples and Claims 54-80.
The international search can be deemed to be as complete as possible and reasonable, in the sense that it has included the subject matter of the claims comprehensively.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of international perliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is warned that the guideline normally adopted by the EPO acting in its capacity as International Preliminary Examining Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter if no search has been carried out thereon. This position will remain unchanged, notwithstanding that the claims have been modified or not, either after receiving the search report, or during any procedure under Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In tional Application No
PCT/FR 99/01100

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0530087 A	03-03-1993	FR 2680507 A	26-02-1993
		AT 122035 T	15-05-1995
		AU 646968 B	10-03-1994
		AU 2125192 A	25-02-1993
		CA 2076589 A,C	24-02-1993
		DE 69202313 D	08-06-1995
		DE 69202313 T	25-01-1996
		DK 530087 T	02-10-1995
		ES 2074846 T	16-09-1995
		JP 2088507 C	02-09-1996
		JP 6092926 A	05-04-1994
		JP 7080831 B	30-08-1995
		NZ 244051 A	24-02-1995
		US 5385944 A	31-01-1995
		US 5449690 A	12-09-1995
		US 5449689 A	12-09-1995
		US 5389683 A	14-02-1995
		ZA 9206328 A	11-03-1993
EP 0562956 A	29-09-1993	FR 2689124 A	01-10-1993
		AT 128458 T	15-10-1995
		AU 3544593 A	30-09-1993
		CA 2092794 A,C	28-09-1993
		DE 69300532 D	02-11-1995
		DE 69300532 T	15-05-1996
		DK 562956 T	05-02-1996
		ES 2081187 T	16-02-1996
		GR 3018212 T	29-02-1996
		JP 2026650 C	26-02-1996
		JP 6049011 A	22-02-1994
		JP 7049404 B	31-05-1995
		NZ 247266 A	26-09-1995
		US 5420158 A	30-05-1995
		US 5616614 A	01-04-1997
		ZA 9302168 A	08-11-1993
EP 0662471 A	12-07-1995	FR 2713636 A	16-06-1995
		AT 163919 T	15-03-1998
		AU 677868 B	08-05-1997
		AU 8021594 A	15-06-1995
		CA 2137445 A	08-06-1995
		DE 69408962 D	16-04-1998
		DE 69408962 T	08-10-1998
		ES 2116555 T	16-07-1998
		GR 3026634 T	31-07-1998
		JP 2688179 B	08-12-1997
		JP 7224017 A	22-08-1995
		NZ 270082 A	26-07-1995
		US 5591775 A	07-01-1997
		US 5552418 A	03-09-1996
		ZA 9409752 A	17-08-1995
EP 0728738 A	28-08-1996	US 5661186 A	26-08-1997
		AU 4569496 A	05-09-1996
		CA 2169889 A	25-08-1996
		JP 8268987 A	15-10-1997
EP 0745584 A	04-12-1996	FR 2734815 A	06-12-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Ir .tional Application No
PCT/FR 99/01100

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0745584 A		AU 703998 B	01-04-1999
		AU 5456096 A	12-12-1996
		CA 2177780 A	01-12-1996
		CN 1145894 A	26-03-1997
		JP 8337564 A	24-12-1996
		NO 962208 A	02-12-1996
		NZ 286697 A	25-03-1998
		US 5721276 A	24-02-1998
EP 0745583 A	04-12-1996	FR 2734814 A	06-12-1996
		AU 704023 B	15-04-1999
		AU 5455996 A	12-12-1996
		CA 2177743 A	01-12-1996
		CN 1145896 A	26-03-1997
		JP 8325217 A	10-12-1996
		NO 962207 A	02-12-1996
		NZ 286695 A	26-05-1997
		US 5668180 A	16-09-1997
		ZA 9604484 A	12-12-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D de internationale No
PCT/FR 99/01100

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07C233/36 C07C233/40 C07C317/32 C07C323/40 C07C323/41
C07C323/44 C07D209/60 C07D221/10 C07D295/12 C07D307/81
C07D333/58 C07D335/08 C07D407/12 C07D471/04 C07D495/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07C C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 530 087 A (ADIR) 3 mars 1993 (1993-03-03) page 2 ---	1,77,78
A	EP 0 562 956 A (ADIR) 29 septembre 1993 (1993-09-29) page 2 - page 3 ---	1,77,78
A	EP 0 662 471 A (ADIR) 12 juillet 1995 (1995-07-12) page 2 - page 3 ---	1,77,78
A	EP 0 728 738 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB) 28 août 1996 (1996-08-28) page 4 --- -/--	1,77,78

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
3 août 1999	11/08/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	English, R

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De de internationale No
PCT/FR 99/01100

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/165

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 745 584 A (ADIR) 4 décembre 1996 (1996-12-04) page 3 - page 4	1,77,78
A	EP 0 745 583 A (ADIR) 4 décembre 1996 (1996-12-04) page 3 - page 4	1,77,78

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
3 août 1999	

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	English, R

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

mande internationale n°

PCT/FR 99/ 01100

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os}
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☒ Les revendications n^{os} pas d'application
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210

3. ☐ Les revendications n^{os}
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}

4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: pas d'application

Eu égard à l'étendue extrême des revendications du type Markush, la recherche internationale a été effectuée en tenant dûment compte des Directives concernant la Recherche selon le PCT (PCT/GL/2), C-III, paragraphe 2.1, 2.3 en combinaison avec 3.7 et de la règle 33.3 PCT, une attention particulière étant portée au concept inventif tel qu'illustré par lex exemples et les revendications 54 - 80.
La recherche internationale peut être considerée comme complète dans la mesure du possible et raisonnable, dans ce sens qu'elle a englobé l'objet des revendications dans son intégralité.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De ...le internationale No
PCT/FR 99/01100

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0530087 A	03-03-1993	FR 2680507 A	26-02-1993
		AT 122035 T	15-05-1995
		AU 646968 B	10-03-1994
		AU 2125192 A	25-02-1993
		CA 2076589 A,C	24-02-1993
		DE 69202313 D	08-06-1995
		DE 69202313 T	25-01-1996
		DK 530087 T	02-10-1995
		ES 2074846 T	16-09-1995
		JP 2088507 C	02-09-1996
		JP 6092926 A	05-04-1994
		JP 7080831 B	30-08-1995
		NZ 244051 A	24-02-1995
		US 5385944 A	31-01-1995
		US 5449690 A	12-09-1995
		US 5449689 A	12-09-1995
		US 5389683 A	14-02-1995
		ZA 9206328 A	11-03-1993
EP 0562956 A	29-09-1993	FR 2689124 A	01-10-1993
		AT 128458 T	15-10-1995
		AU 3544593 A	30-09-1993
		CA 2092794 A,C	28-09-1993
		DE 69300532 D	02-11-1995
		DE 69300532 T	15-05-1996
		DK 562956 T	05-02-1996
		ES 2081187 T	16-02-1996
		GR 3018212 T	29-02-1996
		JP 2026650 C	26-02-1996
		JP 6049011 A	22-02-1994
		JP 7049404 B	31-05-1995
		NZ 247266 A	26-09-1995
		US 5420158 A	30-05-1995
		US 5616614 A	01-04-1997
		ZA 9302168 A	08-11-1993
EP 0662471 A	12-07-1995	FR 2713636 A	16-06-1995
		AT 163919 T	15-03-1998
		AU 677868 B	08-05-1997
		AU 8021594 A	15-06-1995
		CA 2137445 A	08-06-1995
		DE 69408962 D	16-04-1998
		DE 69408962 T	08-10-1998
		ES 2116555 T	16-07-1998
		GR 3026634 T	31-07-1998
		JP 2688179 B	08-12-1997
		JP 7224017 A	22-08-1995
		NZ 270082 A	26-07-1995
		US 5591775 A	07-01-1997
		US 5552418 A	03-09-1996
		ZA 9409752 A	17-08-1995
EP 0728738 A	28-08-1996	US 5661186 A	26-08-1997
		AU 4569496 A	05-09-1996
		CA 2169889 A	25-08-1996
		JP 8268987 A	15-10-1997
EP 0745584 A	04-12-1996	FR 2734815 A	06-12-1996

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De de Internationale No
PCT/FR 99/01100

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0745584 A		AU 703998 B	01-04-1999
		AU 5456096 A	12-12-1996
		CA 2177780 A	01-12-1996
		CN 1145894 A	26-03-1997
		JP 8337564 A	24-12-1996
		NO 962208 A	02-12-1996
		NZ 286697 A	25-03-1998
		US 5721276 A	24-02-1998
EP 0745583 A	04-12-1996	FR 2734814 A	06-12-1996
		AU 704023 B	15-04-1999
		AU 5455996 A	12-12-1996
		CA 2177743 A	01-12-1996
		CN 1145896 A	26-03-1997
		JP 8325217 A	10-12-1996
		NO 962207 A	02-12-1996
		NZ 286695 A	26-05-1997
		US 5668180 A	16-09-1997
		ZA 9604484 A	12-12-1996