Office de la Propriété Intellectuelle du Canada
Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2668026 A1 2008/05/22

(21) 2 668 026

(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) A1

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2007/10/31
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2008/05/22
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2009/04/30
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2007/001812
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2008/059141
(30) Priorité/Priority: 2006/11/03 (FR06/09615)

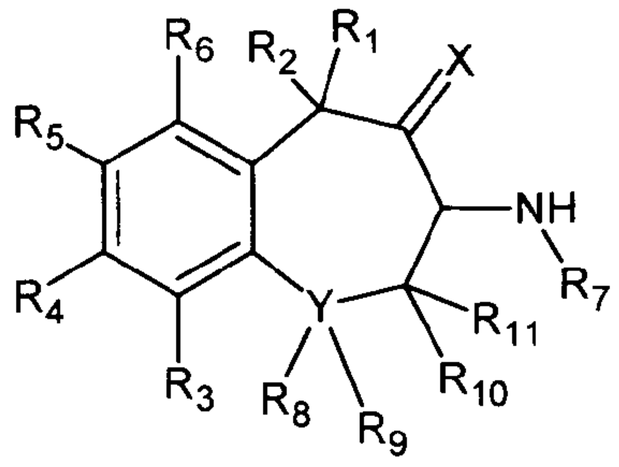
(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07C 225/22* (2006.01), *A61K 31/135* (2006.01), *A61P 35/00* (2006.01), *C07C 323/30* (2006.01)

(71) Demandeurs/Applicants:
UNIVERSITE DE HAUTE ALSACE, FR;
UNIVERSITE LOUIS PASTEUR, FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS), FR

(72) Inventeurs/Inventors:
TARNUS-RONDEAU, CELINE, FR;
DEFOIN, ALBERT, FR;
ALBRECHT, SEBASTIEN, FR;
MAIEREANU, ANAMARIA, FR;

(54) Titre : DERIVES D' AMINOBENZOCYCLOHEPTENE, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE

(54) Title: AMINOBENZOCYCLOHEPTENE DERIVATIVES, METHODS FOR PREPARING THE SAME AND USES THEREOF IN THERAPY



(I)

(57) Abrégé/Abstract:
Composé répondant à la formule générale (I): F(I) dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{11} représentent en outre un radical (C_1-C_6) alcoxy, (C_1-C_6) aralkyloxy, (C_1-C_6) al kylthio, (Q_1- C_6) aralkylthio; R_9 et R_{11} pouvanten outre former ensemble un cycle carboné ou un hétérocycle ou former une double liaison avec les deux atomes de carbone adjacents du cycle heptène; R_1 et R_2 pouvant former ensemble un cycle carboné ou un hétérocycle; ou R_1 pouvant être lié au cycle heptène par une double liaison, R_2 étant alors absent; R_3, R_4, R_5 et R_6 représentent en outre un radical polyfluoro (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, un groupe aryle ou hétéroaryle; R_3 et R_4, R_4 et R_5, R_5 et R_6 pouvant en outre former ensemble un radical méthylènedioxy joignant les atomes de carbone adjacents ou un cycle carboné aromatique ou un hétérocycle aromatique; R_7 représente un atone d'hydrogène, un radical (C_1-C_6) alkyle; X est un atome d'oxygène, de soufre, N-R_{12}, N-O-R_{13}, dans lesquels R_{12} et R_{13} représentent un atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6) alkyle, (C_1- C_6) (cycloalkyl) alkyle, (C_1-C_6) (hétérocycloalkyl) alkyle, (C_1-C_6) aralkyle, (C_i-C_6) hétéroaralkyle; Y est un atome de carbone; un atome d'azote, R_8 ou R_9 étant alors absent; un atome d'oxygène, un atome de soufre R_8 et R9 étant alors absents; ainsi que ses sels d'addition avec des acides, à l'exception du composé pour lequel R_4, R_5, R_6 représentent un radical méthoxy, R_1, R_2, R_3, R_7 à R_{11}représentent un atome d'hydrogène, X représente un atome d'oxygène et Y représente un atome de carbone.

CA 2668026 A1 2008/05/22

(21) 2 668 026

(13) A1

(72) Inventeurs(suite)/Inventors(continued): FAUX, NADEGE, FR; PALE, PATRICK, FR

(74) Agent: GOUDREAU GAGE DUBUC

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
22 mai 2008 (22.05.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/059141 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07C 225/22 (2006.01) *A61K 31/135* (2006.01)
C07C 323/30 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/001812

(22) Date de dépôt international :
31 octobre 2007 (31.10.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
06/09615 3 novembre 2006 (03.11.2006) FR

(71) Déposants *(pour tous les États désignés sauf US)* : **UNIVERSITE DE HAUTE ALSACE** [FR/FR]; 2, rue des Frères Lumière, F-68093 Mulhouse Cedex (FR). **UNIVERSITE LOUIS PASTEUR** [FR/FR]; 4, rue Blaise Pascal, F-67070 Strasbourg Cedex (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)** [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR).

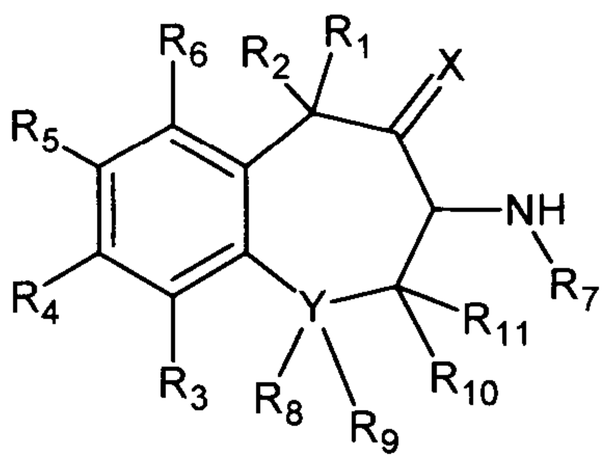
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **TARNUS-RONDEAU, Céline** [FR/FR]; 2, impasse du Pressoir, F-68170 Rixheim (FR). **DEFOIN, Albert** [—/FR]; 30 rue du Manège, F-68100 Mulhouse (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: AMINOBENZOCYCLOHEPTENE DERIVATIVES, METHODS FOR PREPARING THE SAME AND USES THEREOF IN THERAPY

(54) Titre : DERIVES D' AMINOBENZOCYCLOHEPTENE, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a compound of the general formula (I) : F(I) in which: R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{11} further represent a (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) aralkyloxy, (C_1-C_6) alkylthio, (Q_1- C_6) aralkylthio radical; R_9 et R_{11} can also form together a carbonated cycle or heterocycle or can form a double bond with the two carbon atoms adjacent to the heptene cycle; R_1 et R_2 can form together a carbonated cycle or heterocycle; or R_1 can be bonded to the heptene cycle by a double bond while R_2 is absent; R_3, R_4, R_5 and R_6 further represent a polyfluoro (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy radical, an aryl or heteroaryl group; R_3 and R_4, R_4 and R_5, R_5 and R_6 can further form together a methylenedioxy radical joining the adjacent carbon atoms or an aromatic carbonated cycle or an aromatic heterocycle; R_7 is a hydrogen atom, a (C_1-C_6) alkyl radical; X is an oxygen or sulphur atom, N-R_{12}, N-O-R_{13}, in which R_{12} and R_{13} represent a hydrogen atom, a (C_1-C_6) alkyl, (C_1- C_6) (cycloalkyl) alkyl, (C_1-C_6) (heterocycloalkyl) alkyl, (C_1-C_6) aralkyl, (Ci-C6) heteroaralkyl radical; Y is a carbon atom; a nitrogen atom R_8 or R_9 being then absent; the invention also relates to addition salts with acids except the compound for which R_4, R_5, R_6 represent a methoxy radical, R_1, R_2, R_3, R_7 to R_{11} represent a hydrogen atom, X represents an oxygen atom and Y represents a carbon atom.

(57) Abrégé : Composé répondant à la formule générale (I): F(I) dans laquelle R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_9, R_{10}, R_{11} représentent en outre un radical (C_1-C_6) alcoxy, (C_1-C_6) aralkyloxy, (C_1-C_6) al kylthio, (Q_1- C_6) aralkylthio; R_9 et R_{11} pouvant en outre former ensemble un cycle carboné ou un hétérocycle ou former une double liaison avec les deux atomes de carbone adjacents du cycle heptène; R_1 et R_2 pouvant former ensemble un cycle carboné ou un hétérocycle; ou R_1 pouvant être lié au cycle heptène par une double liaison, R_2 étant alors absent; R_3, R_4, R_5 et R_6 représentent en outre un radical polyfluoro (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alcoxy, un groupe aryle ou hétéroaryle; R_3 et R_4, R_4 et R_5, R_5 et R_6 pouvant en outre former ensemble un radical méthylènedioxy joignant les atomes de carbone adjacents ou un cycle carboné aromatique ou un hétérocycle aromatique; R_7 représente un atone d'hydrogène, un radical (C_1-C_6) alkyle; X est un atome d'oxygène, de soufre, N-R_{12}, N-O-R_{13}, dans lesquels R_{12} et R_{13} représentent un atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6) alkyle, (C_1- C_6) (cycloalkyl) alkyle, (C_1-C_6) (hétérocycloalkyl) alkyle, (C_1-C_6) aralkyle, (Ci-C6) hétéroaralkyle; Y est un atome de carbone; un atome d'azote, R_8 ou R_9 étant alors absent; un atome d'oxygène, un atome de soufre R_8 et R_9 étant alors absents; ainsi que ses sels d'addition avec des acides, à l'exception du composé pour lequel R_4, R_5, R_6 représentent un radical méthoxy, R_1, R_2, R_3, R_7 à R_{11}représentent un

[Suite sur la page suivante]

WO 2008/059141 A1

WO 2008/059141 A1

ALBRECHT, Sébastien [—/FR]; 30, rue du Manége, F-68100 Mulhouse (FR). **MAIEREANU, Anamaria** [RO/FR]; 4 rue des Cigognes, F-67000 Strasbourg (FR). **FAUX, Nadège** [FR/FR]; 15, rue louise, F-67300 Schiltigheim (FR). **PALE, Patrick** [FR/FR]; 23, Rue Lovisa, F-67000 Strasbourg (FR).

(74) **Mandataire : GUIU, Claude**; JURISPATENT - Cabinet Claude Guiu, 10, rue Paul Thénard, F-21000 Dijon (FR).

(81) **États désignés** *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* **:** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés** *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* **:** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))*

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

atome d'hydrogène, X représente un atome d'oxygène et Y représente un atome de carbone.

DERIVES D'AMINOBENZOCYCLOHEPTENE, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE

La présente invention concerne des dérivés d'aminobenzocycloheptène, leurs procédés de préparation, et leur utilisation en thérapeutique.

Plus particulièrement, la présente invention concerne de nouveaux composés dérivés d'aminobenzocycloheptène à usage thérapeutique, dans les phénomènes relatifs à l'oncologie et plus particulièrement dans le processus d'angiogénèse.

L'angiogénèse est aujourd'hui un processus très étudié dans le domaine de la recherche contre le cancer. Des études (R.T. Poon et al, J. Cli. Oncol., 2001, 19, 1207-1225) montrent plus particulièrement que le processus de néoangiogénèse est indispensable au développement tumoral. Neutraliser ce processus dans le cas de cancers constitue donc une approche prometteuse pour la mise au point de nouveaux traitements anti-cancéreux permettant de lutter contre la progression tumorale, et qui soient moins toxiques que ceux utilisés jusqu'à présent.

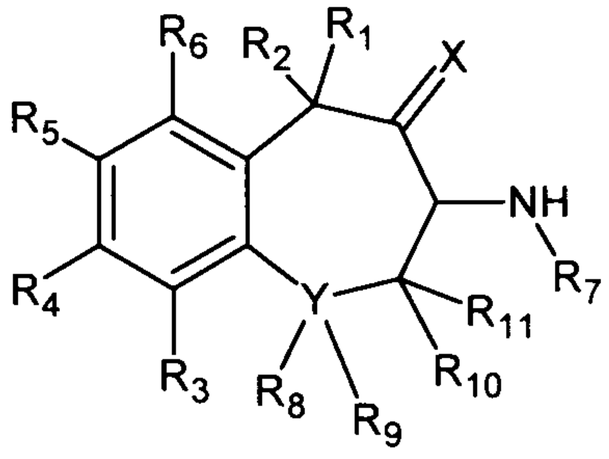
Il a été montré récemment que l'aminopeptidase N, appelée par la suite AP-N, ou CD13, intervient dans les phénomènes de mobilité cellulaire. Elle est donc considérée comme un régulateur important de la morphogénèse endothéliale au cours du processus d'angiogénèse (H. Hashida et al, Gastroenterology, 2002, 122, 376-386; S.W. Bhagwat et al, Blood, 2001, 97, 652-659). Des études (R. Pasqualini et al, Cancer Res., 2000, 60, 722-727) montrent que les anticorps dirigés contre l'AP-N et son activité catalytique ou des inhibiteurs de faible poids moléculaire comme la bestatine ou l'actinonine présentent un effet négatif sur la croissance tumorale dans des modèles de souris. Cependant, la bestatine, l'actinonine ou l'amastatine sont des molécules inhibitrices peu

sélectives. En effet, étant donné qu'il existe un grand nombre d'aminopeptidases qui sont structurellement très proches et qui agissent selon des mécanismes catalytiques très similaires, il est très difficile de concevoir des inhibiteurs sélectifs.

Une nouvelle série de molécules inhibitrices d'AP-N plus puissante et plus sélective a été découverte, la 3-amino-2-tétralone et ses dérivés (C. Schalk et al, Arch. Biochem. Biophys., 1994, *311*(1), 42-46). Cette molécule, bien que présentant une grande sélectivité, présente l'inconvénient d'être peu stable en solution aqueuse.

Il est donc nécessaire de proposer de nouvelles molécules inhibitrices d'AP-N plus puissantes, plus sélectives et stables chimiquement.

A cet effet, et conformément à la présente invention, il est proposé de nouveaux composés dérivés d'aminobenzocycloheptène répondant à la formule générale (I):



(I)

dans laquelle,

R_1 représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore, de brome, un radical (C_1-C_6)alkyle, un radical (C_1-C_6)(cycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)(hétérocycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)aralkyle, un radical (C_1-C_6)hétéroaralkyle, un radical (C_1-C_6)alcoxy, un radical (C_1-C_6)aralkyloxy, un radical (C_1-C_6)alkylthio, un radical (C_1-C_6)aralkylthio;

R_2 représente un atome d'hydrogène, de fluor, de

chlore, de brome, un radical (C_1-C_6)alkyle, un radical (C_1-C_6)(cycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)(hétérocycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)aralkyle, un radical (C_1-C_6)hétéroaralkyle; R_1 et R_2 pouvant former ensemble un cycle carboné non substitué ou substitué ou un hétérocycle non substitué ou substitué; ou R_1 pouvant être lié au cycle heptène par une double liaison, R_2 étant alors absent;

R_3, R_4, R_5 et R_6, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore, de brome, un radical (C_1-C_6)alkyle, un radical (C_1-C_6)(cycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)(hétérocycloalkyl)alkyle, un radical polyfluoro(C_1-C_6)alkyle, un radical (C_1-C_6)aralkyle, un radical (C_1-C_6)hétéroaralkyle, un radical (C_1-C_6)alcoxy, un groupe aryle ou hétéroaryle; R_3 et R_4, R_4 et R_5, R_5 et R_6 indépendamment les uns des autres pouvant former ensemble un radical méthylènedioxy joignant les atomes de carbone adjacents ou un cycle carboné aromatique non substitué ou substitué ou un hétérocycle aromatique non substitué ou substitué;

R_7 représente un atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6)alkyle;

X est un atome d'oxygène, un atome de soufre, un radical imine N-R_{12}, un radical oxime N-O-R_{13}, dans lesquels R_{12} et R_{13} représentent un atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6)alkyle, un radical (C_1-C_6)(cycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)(hétérocycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)aralkyle, un radical (C_1-C_6)hétéroaralkyle;

Y est un atome de carbone; un atome d'azote, R_8 ou R_9 étant alors absent; un atome d'oxygène, un atome de soufre R_8 et R_9 étant alors absents;

R_8 et R_{10}, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore, de brome, un radical (C_1-C_6)alkyle, un radical (C_1-C_6)(cycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)(hétérocycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)aralkyle, un radical (C_1-C_6)hétéroaralkyle, un radical (C_1-C_6)alcoxy, un radical (C_1-C_6)aralkyloxy, un radical (C_1-C_6)alkylthio, un radical (C_1-C_6)aralkylthio;

R_9 et R_{11}, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore, de brome, un radical (C_1-C_6)alkyle, un radical (C_1-C_6)(cycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)(hétérocycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)aralkyle, un radical (C_1-C_6)hétéroaralkyle, un radical (C_1-C_6)alcoxy, un radical (C_1-C_6)aralkyloxy, un radical (C_1-C_6)alkylthio, un radical (C_1-C_6)aralkylthio, R_9 et R_{11} pouvant former ensemble un cycle carboné non substitué ou substitué ou un hétérocycle non substitué ou substitué ou former une double liaison avec les deux atomes de carbone adjacents du cycle heptène;

ses isomères optiques et géométriques, notamment les formes énantiomères, ou diastéréoisomères et leurs mélanges, notamment les mélanges racémiques, ainsi que ses sels d'addition avec des acides minéraux et organiques, à l'exception du composé pour lequel R_4, R_5 et R_6 représentent un radical méthoxy, R_1, R_2, R_3, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} représentent un atome d'hydrogène, X représente un atome d'oxygène et Y représente un atome de carbone.

Ces acides sont avantageusement des acides pharmaceutiquement acceptables, mais d'autres acides peuvent être utilisés. Les acides sont par exemple les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, mono- ou bi- ou trihalogénoacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfonique, benzènesulfonique ou toluènesulfonique.

Dans la présente description, les radicaux alkyle, (cycloalkyl)alkyle, (hétérocycloalkyl)alkyle, aralkyle, hétéroaralkyle, alcoxy, aralkyloxy, alkylthio, aralkylthio sont linéaires ou ramifiés.

Pour les radicaux du type (C_1-C_6)(cycloalkyl)alkyle ou (C_1-C_6)aralkyle, (C_1-C_6) indique le nombre de carbone dans la partie alkyle.

Un groupe de composés préférés selon l'invention correspond aux composés pour lesquels R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un radical $(CH_2)_nPh$, un radical $S(CH_2)_nPh$, n variant de 1 à 6, et de préférence de 1 à 5.

Un autre groupe de composés préférés selon l'invention correspond aux composés pour lesquels R_2 est un atome d'hydrogène.

Un autre groupe de composés préférés selon l'invention correspond aux composés pour lesquels X est un atome d'oxygène.

Un autre groupe de composés préférés selon l'invention correspond aux composés pour lesquels Y est un atome de carbone.

Un autre groupe de composés préférés selon l'invention correspond aux composés pour lesquels R_3, R_4, R_5 et R_6 identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome de brome, un radical phényle, ou R_3 et R_4, R_4 et R_5, R_5 et R_6 indépendamment les uns des autres forment ensemble un cycle carboné aromatique non substitué ou substitué.

Un autre groupe de composés préférés selon l'invention correspond aux composés pour lesquels R_7 est un atome d'hydrogène.

Un autre groupe de composés préférés selon l'invention correspond aux composés pour lesquels simultanément Y est un atome de carbone et R_8, R_9, R_{10}, et R_{11} sont des atomes d'hydrogène.

Les composés particulièrement préférés sont ceux pour lesquels R_2 et R_7 sont simultanément un atome d'hydrogène, X est un atome d'oxygène, et Y est un atome de carbone.

Parmi ces composés particulièrement préférés, un groupe de composés tout particulièrement préférés correspond aux composés pour lesquels R_1 est un atome

d'hydrogène, un atome de fluor, un radical benzylthio, un radical $(CH_2)_nPh$, où n=1-5.

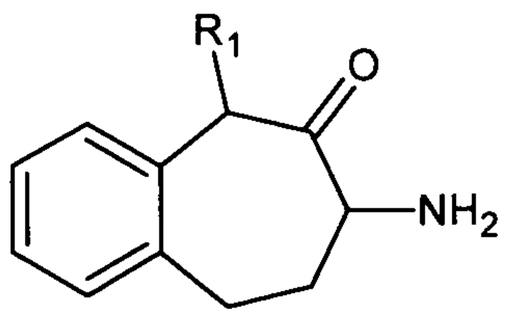
Parmi ces composés particulièrement préférés, un autre groupe de composés tout particulièrement préférés correspond aux composés pour lesquels R_3, R_4, R_5, R_6 sont simultanément un atome d'hydrogène.

Parmi ces composés particulièrement préférés, un autre groupe de composés tout particulièrement préférés correspond aux composés pour lesquels R_4 et R_5 sont un atome d'hydrogène, et R_3 et R_6 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome de brome, un radical phényle, à la condition que R_3 et R_6 ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène.

Parmi ces composés particulièrement préférés, un autre groupe de composés tout particulièrement préférés correspond aux composés pour lesquels R_3 et R_6 sont un atome d'hydrogène, et R_4 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome de brome, un radical phényle, à la condition que R_4 et R_5 ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène.

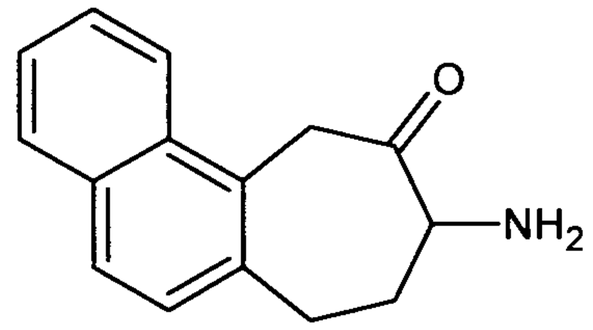
Parmi ces composés particulièrement préférés, un autre groupe de composés tout particulièrement préférés correspond aux composés pour lesquels R_3 et R_4, R_5 et R_6 indépendamment les uns des autres forment ensemble un cycle carboné aromatique, non substitué ou substitué, joignant les atomes de carbone adjacents.

Les composés selon l'invention particulièrement préférés répondent aux formules (Ia) à (Ie) ci-dessous:

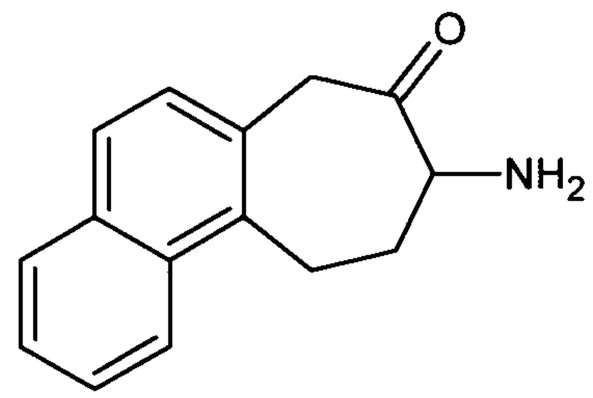


(Ia)

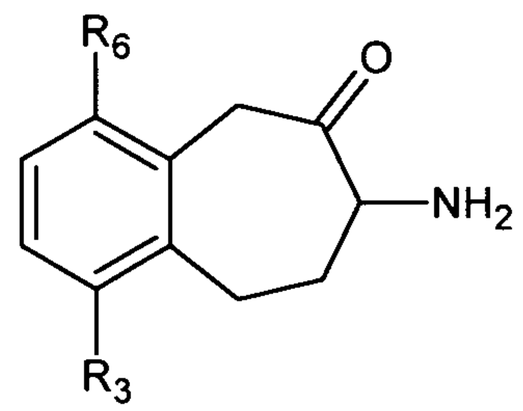
dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, le radical CH_2Ph, le radical $(CH_2)_2Ph$, le radical $(CH_2)_3Ph$, le radical $(CH_2)_4Ph$, le radical $(CH_2)_5Ph$, le radical $S-CH_2Ph$, le radical $=CH-Ph$;



(Ib)



(Ic)

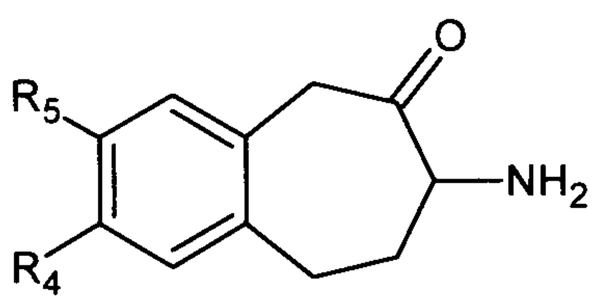


(Id)

dans laquelle les substituants R_3 et R_6 sont tels que définis dans les tableaux I et II suivants:

Tableau I

R_3	R_6
H	phényle
H	Br
Phényle	H
Br	H
Phényle	Br
Br	phényle
phényle	phényle
Br	Br



(Ie)

Tableau II

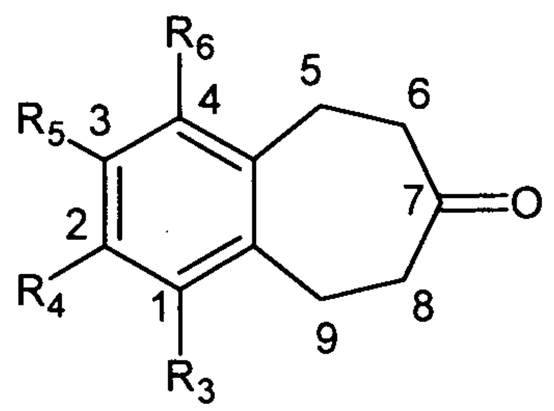
R_4	R_5
H	phényle
H	Br
Phényle	H
Br	H
phényle	phényle
Br	Br

Il est bien entendu que tous les isomères optiques et géométriques, notamment les formes énantiomères, ou diastéréoisomères et leurs mélanges, notamment les mélanges racémiques, ainsi que les sels d'addition avec des acides minéraux et organiques des composés décrits ci-dessus appartiennent à la présente invention.

La présente invention concerne également un procédé

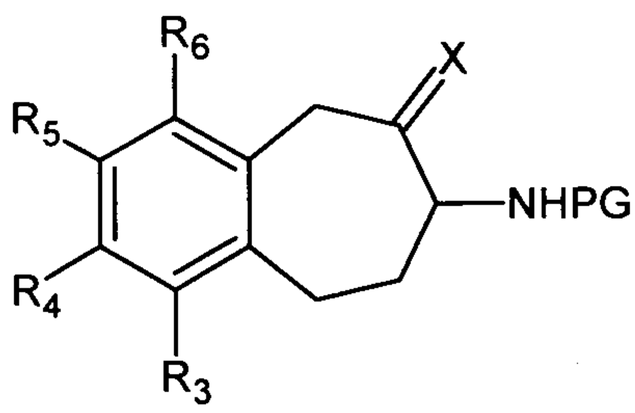
de préparation des composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un radical $(CH_2)_nPh$, le radical =CH-Ph, R_2 est un atome d'hydrogène ou absent, R_7, R_8, R_9, R_{10}, et R_{11} sont des atomes d'hydrogène; X est un atome d'oxygène, un radical NOH, Y est un atome de carbone, R_3, R_4, R_5, R_6 ont la signification déjà indiquée; et ses sels, dans lequel

1) on introduit sur le composé de formule générale (II)



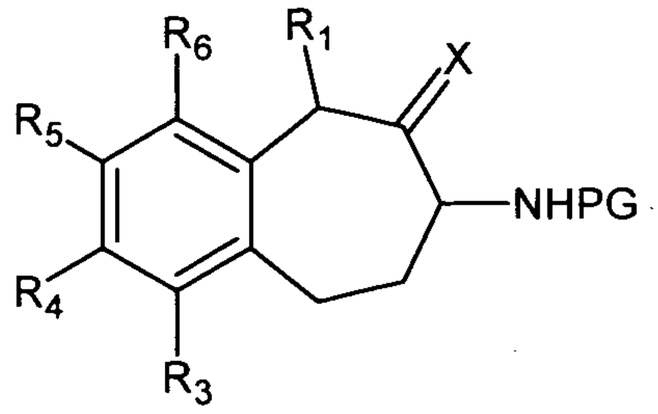
(II)

une fonction amine protégée -NHPG en position 7 par réaction de la fonction cétone, où PG est un groupe protecteur, et en position 6 une fonction cétone lorsque X est un atome d'oxygène ou une fonction cétone-oxime lorsque X est le radical NOH pour former un dérivé de formule générale (III)



(III)

2) lorsque R_1 n'est pas un atome d'hydrogène, on introduit la fonction correspondant à R_1 en position 5 pour former un dérivé de formule générale (IV)



(IV)

3) on déprotège la fonction amine NH-PG par clivage du groupe PG.

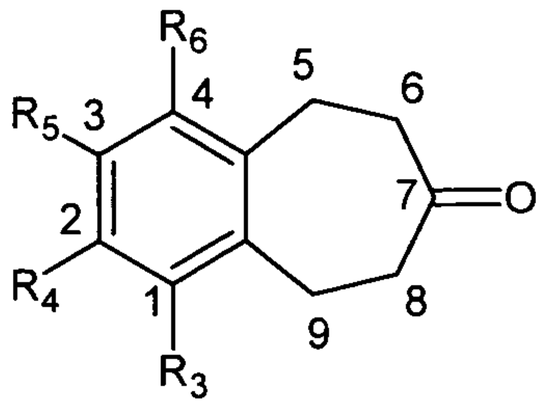
La fonction amine en position 7 à partir de la fonction cétone peut être obtenue par réaction de condensation de la fonction cétone avec une amine primaire suivie d'une réduction par $NaBH_4$ par exemple.

Dans le cadre de la présente invention, on appelle groupe protecteur PG un groupe qui permet d'une part de protéger la fonction réactive amine pendant la synthèse des composés et d'autre part de régénérer cette fonction réactive intacte en fin de synthèse. Un tel groupe protecteur est par exemple un *N-tert*-butoxycarbonyl(Boc), la déprotection se faisant par hydrolyse acide en présence par exemple d'acide chlorhydrique.

La fonction cétone en position 6 lorsque X est un atome d'oxygène peut être obtenue par introduction d'un groupe hydroxyle en position 6 suivie d'une oxydation par exemple avec le periodinane de Dess-Martin.

La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels R_1 représente un radical $S(CH_2)_nPh$, R_2 est un atome d'hydrogène, R_7, R_8, R_9, R_{10}, et R_{11} sont des atomes d'hydrogène; X est un atome d'oxygène, Y est un atome de carbone, R_3, R_4, R_5, R_6 ont la signification déjà indiquée; et ses sels, dans lequel

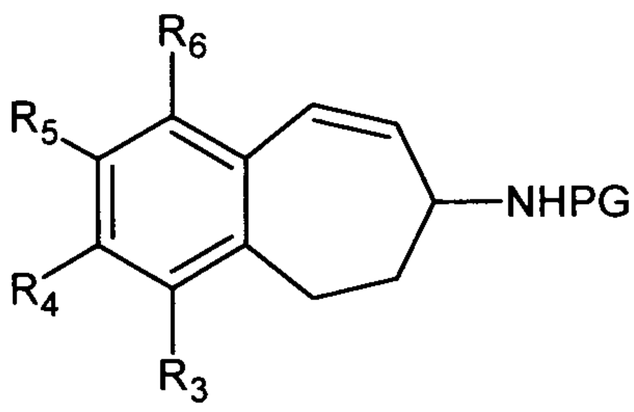
1) on forme sur le composé de formule générale (II)



(II)

une double liaison entre les positions 5 et 6

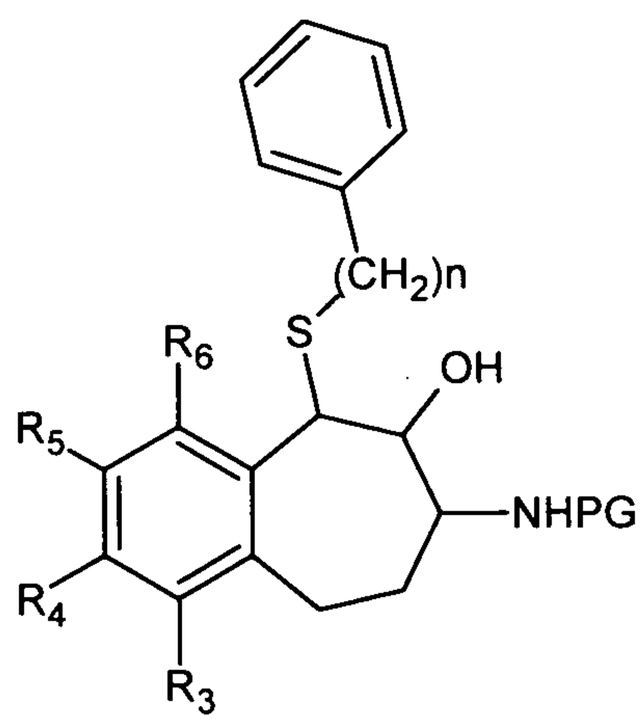
2) on introduit une fonction amine protégée -NHPG en position 7 par réaction de la fonction cétone, où PG est un groupe protecteur pour former un dérivé de formule générale (V)



(V)

3) on oxyde la double liaison pour former une fonction époxyde liant les atomes de carbone en positions 5 et 6

4) on introduit le radical $S(CH_2)_nPh$ en position 5 pour former un dérivé de formule générale (VI)



(VI)

5) on oxyde la fonction alcool du dérivé obtenu

6) on déprotège la fonction amine NH-PG par clivage du groupe PG.

Les conditions opératoires utilisées dans les différentes étapes décrites ci-dessus sont classiques pour l'Homme du métier.

Le composé de formule générale (II) est décrit dans la littérature où:

- R_6, R_4, R_3 représentent un atome d'hydrogène et R_5 représente un radical CF_3, CH_3, $C(CH_3)_3$, ou OCH_3

- R_5 et R_4 représentent un atome d'hydrogène et R_6 et R_3 représentent un radical OCH_3

- R_5 et R_4 représentent un atome d'hydrogène et R_6 et R_3 représentent un radical CH_3

- R_5 et R_4 représentent un atome de brome et R_6 et R_3 représentent un radical OCH_3

- R_6 et R_3 représentent un atome d'hydrogène et R_5 et R_4 représentent un radical OCH_3.

Comme on le verra dans les exemples ci-après, les composés selon la présente invention sont des inhibiteurs d'AP-N plus sélectifs que les inhibiteurs connus à ce jour, avec une constante d'inhibition Ki inférieure à 10^{-5}M et supérieure à 10^{-3}M avec d'autres aminopeptidases.

La présente invention concerne également une composition pharmaceutique, contenant à titre de principe actif un composé de formule (I) tel que décrit ci-dessus, ou un de ses sels d'addition avec des acides minéraux et organiques pharmaceutiquement acceptables, étant entendu que le composé pour lequel R_4, R_5 et R_6 représentent un radical méthoxy, R_1, R_2, R_3, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} représentent un atome d'hydrogène, X représente un atome d'oxygène et Y représente un atome de carbone, n'est pas exclu. Ces compositions comprennent une dose efficace d'un de ces composés, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable, et le principe actif

peut être éventuellement mélangé à au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable. Ces excipients sont connus de l'Homme du métier et seront adaptés à la forme pharmaceutique et au mode d'administration souhaité.

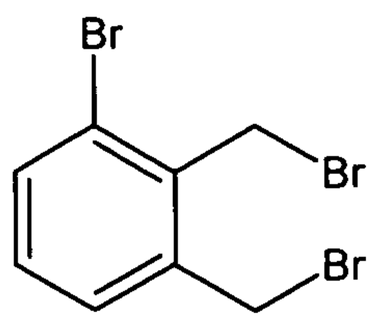
Les compositions pharmaceutiques selon l'invention se présentent sous toutes les formes connues de l'Homme du métier, adaptées notamment pour une administration par voie orale, sublinguale, intramusculaire, intraveineuse, topique, locale, intranasale, transdermique ou rectale. Les compositions pharmaceutiques peuvent ainsi se présenter sous la forme de gélules, de comprimés, de granulés, de suppositoires, de préparations injectables, de crèmes, préparés selon des méthodes usuelles.

L'invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule (I) selon l'invention, étant entendu que le composé pour lequel R_4, R_5 et R_6 représentent un radical méthoxy, R_1, R_2, R_3, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} représentent un atome d'hydrogène, X représente un atome d'oxygène et Y représente un atome de carbone, n'est pas exclu, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des cancers, des tumeurs, et notamment pour traiter et prévenir les maladies impliquant l'inhibition des métalloprotéases, plus particulièrement l'Aminopeptidase-N.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans toutefois en limiter la portée.

PREPARATIONS

Préparation 1: 1-bromo-2,3-bis-bromométhyl-benzène

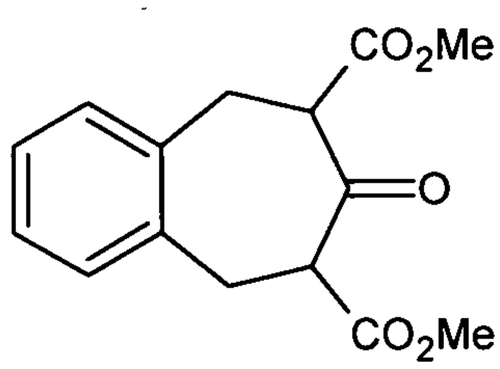


On irradie une solution de 3-bromo-*o*-xylène (2 g, 10.8 mmoles) et de *N*-bromosuccinimide (4,04 g, 22.7 mmoles) dans du tétrachlorure de carbone (70 mL) par une lampe au mercure HPK125 pendant 2 heures. On dilue le mélange réactionnel à l'acétate d'éthyle, puis on lave au chlorure d'ammonium aqueux (2 M) et on sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant pour obtenir 3,7 g d'une huile incolore.

RMN ^1H ($CDCl_3$):7.56 (d, J=8.1 Hz, 1 Har); 7.31 (d, J=7.5 Hz, 1 Har); 7.15 (t, J=7.8 Hz, 1 Har); 4.84 (s, CH_2Br); 4.64 (s, CH_2Br)

Ce composé est utilisé à la place de l'α,α'-dibromo-*o*-xylène utilisé dans la préparation 2 lorsque l'on veut synthétiser un composé ayant comme substituant R_3 ou R_6 un atome de brome.

Préparation 2: 7-oxo-5,6,8,9-tétrahydrobenzocycloheptène-6,8-dicarboxylate de diméthyle



On chauffe un mélange de α,α'-dibromo-*o*-xylène (51 g, 189 mmoles), de 1,3-acétonedicarboxylate de diméthyle (49,3 g, 283 mmoles), de bromure de tétrabutylammonium (38,3 g, 118,8 mL), dans une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium 1 N (1 L) et de dichlorométhane (400 mL) à 40°C sous argon pendant une nuit sous agitation vigoureuse. La phase organique est séparée et évaporée à sec. Le résidu est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à la saumure (4 x 100 mL), et séché sur

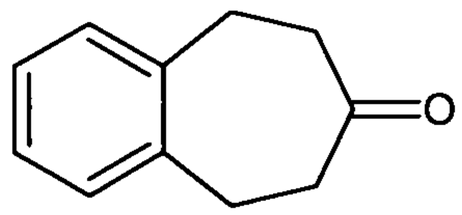
sulfate de magnésium. On obtient une résine jaune (80 g) utilisée sans aucune autre purification.

Point de Fusion=100-110°C

Isomère trans majoritaire, RMN ^1H ($CDCl_3$): 7.23 (m, 4 Har); 3.93 (dd, H-C(6), H-C(8)); 3.70 (s,COOMe); 3.23 (dd, Ha-C(5),Ha-C(9)); 3.14 (m, Hb-C(5), Hb-C(9)); J(5a,5b)=15.0 Hz, J(5a,6)=9.0 Hz, J(5b,6)=3.5 Hz

Isomère cis minoritaire, RMN ^1H ($CDCl_3$): 7.26 (m, 4 Har); 3.79 (s,COOMe); 3.56 (dd, H-C(6),H-C(8)); 3.22 (m, Ha-C(5),Ha-C(9)); 3.15 (m, Hb-C(5),Hb-C(9)); J(5a,5b)=14.8 Hz, J(5a,6)=11.3 Hz, J(5b,6)=3.3 Hz

Préparation 3: 5,6,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-7-one (composé répondant à la formule II)

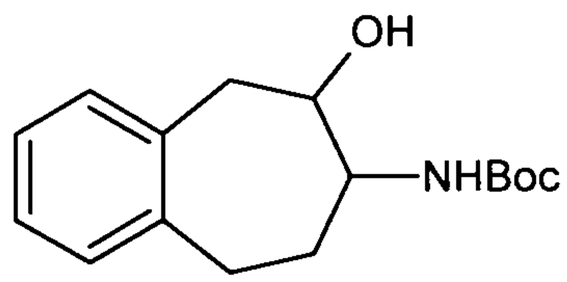


Le mélange isomérique de 7-oxo-5,6,8,9-tétrahydrobenzocycloheptène-6,8-dicarboxylate de diméthyle (80 g) obtenu selon la préparation 2 est laissé à reflux dans une solution aqueuse d'acide sulfurique 3 M (300 mL) et d'acétonitrile (50 mL) pendant une nuit sous argon. On dilue le mélange à l'éther diéthylique, neutralise avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 2 M (3 x 300 mL), sèche sur sulfate de magnésium et évapore à sec. On distille le résidu à 97-98°C sous 0.4-0.5 Torr pour obtenir des cristaux incolores (26,1 g, 84% à partir de l'α,α'-dibromo-*o*-xylène).

Point de fusion: 43-44°C

RMN ^1H ($CDCl_3$): 7.23 (m, 4 Har); 2.91 (m, 2 H-C(6), 2 H-C(8)); 2.62 (m, 2 H-C(5),2 H-C(9)).

Préparation 4: 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-benzocycloheptèn-6-ol



Boc = *tert*-butoxycarbonyl

A une solution de 5,6,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-7-one (1,07 g, 6,68 mmoles) (préparation 3), de triéthylamine (1,3 mL, 9,35 mmoles), dans du toluène anhydre (15 mL) on ajoute goutte à goutte du trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (1,45 mL, 8,01 mmoles) à température ambiante sous argon. On chauffe le milieu réactionnel à 90°C pendant 2 heures, on dilue au cyclohexane, lave à une solution aqueuse de chlorure d'ammonium 2 M et à la saumure. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on évapore pour obtenir l'éther de silylénol qui est utilisé sans autre purification.

A un mélange d'éther de silylénol (6.68 mmoles) dans du dichlorométhane anhydre (20 mL) on ajoute par portions de l'acide 3-chloroperoxybenzoïque (1.4 g, 8.01 mmoles) à 0°C sous argon. On agite le milieu réactionnel à 0°C pendant 2 heures, on filtre le précipité d'acide 3-chlorobenzoïque et on évapore le filtrat pour obtenir l'hydroxy-cétone qui est utilisée sans autre purification.

On agite un mélange d'hydroxy-cétone (6.68 mmoles), d'isopropoxyde de titane (IV) (4 mL, 13.3 mmoles) et

d'ammoniac saturé dans l'éthanol (20 mL) sous argon à température ambiante pendant une nuit. On ajoute ensuite du borohydrure de sodium (380 mg, 10 mmoles) et on agite le mélange obtenu à température ambiante pendant 2 heures. On évapore les solvants, on dilue le résidu à l'acétate d'éthyle et on ajoute de l'hydroxyde d'ammonium aqueux 1 N (20 mL). On filtre le précipité inorganique obtenu, on le lave avec un mélange 1/1 d'acétate d'éthyle et d'hydroxyde d'ammonium aqueux 1 N (3 x 20 mL). On sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse restante à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). On sèche les extraits organiques combinés sur sulfate de magnésium, on concentre à sec pour obtenir l'amino-alcool brut.

On agite un mélange de cet amino-alcool (6.68 mmoles), de dicarbonate de di-*tert*-butyle (3.2 g, 14.6 mmoles) et de carbonate de sodium (780 mg, 7.34 mmoles) dans du méthanol (10 mL) sous argon pendant une nuit. On évapore le solvant, on lave le solide obtenu à l'eau (3 x 20 mL) et à l'éther d'isopropyle froid (3 fois) pour obtenir le 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-benzocycloheptèn-6-ol sous forme de cristaux incolores (985 mg, 53% à partir du 5,6,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-7-one).

Point de fusion: 178-180°C

Préparation 5: 7-(benzyloxycarbonyl-amino)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-benzocycloheptèn-6-ol

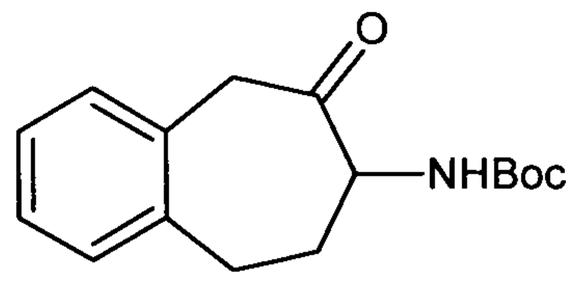
On reproduit la synthèse décrite selon la préparation 4 en utilisant 3 g (18.7 mmoles) de 5,6,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-7-one (préparation 3).

Une fois l'amino-alcool obtenu, on agite un mélange de cet amino-alcool (18.7 mmoles), de chloroformiate de

benzyle (3.8 mL, 26.2 mmoles) dans du THF (40 mL) et avec du carbonate de sodium (5.6 g, 52.4 mmoles) sous argon pendant une nuit à température ambiante. On dilue le milieu réactionnel à l'acétate d'éthyle et on lave au chlorure d'ammonium aqueux 2 M, à la saumure, on sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant, on lave le solide obtenu à l'éther d'isopropyle pour obtenir le 7-(benzyloxycarbonyl-amino)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-benzocycloheptèn-6-ol sous forme de cristaux incolores (3 g, 52% à partir de 5,6,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-7-one).

Point de fusion: 148-150°C

Préparation 6: 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one



Ce composé correspond à un dérivé de formule (III).

A une solution de 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-benzocycloheptèn-6-ol (préparation 4) (1 g, 3.6 mmoles) dans du dichlorométhane (20 mL) on ajoute du DMP (periodinane de Dess-Martin) (2.3 g, 5.4 mmoles) et on agite le mélange à température ambiante sous argon pendant 3 heures. On dilue le milieu réactionnel à l'acétate d'éthyle (50 mL), on ajoute du thiosulfate de sodium pentahydraté (6.7 g, 27 mmoles, 5 eq.) et une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium 1 N, et on agite à température ambiante pendant 1 heure. On lave la phase organique plusieurs fois à une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium 1 N et à la saumure, et on sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant, et

le solide obtenu est lavé à l'éther d'isopropyle (3 fois) pour obtenir des cristaux incolores de 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (765 mg, 77%).

Point de fusion: 150-152°C

RMN ^1H ($CDCl_3$): 7.18 (m, 4 Har); 5.43 (d, NH); 4.55 (dt, H-C(7)); 3.95 (d, Ha-C(5)); 3.60 (d, Hb-C(5)); 3.03 (ddd, Ha-C(9)); 2.89 (ddd, Hb-C(9)); 2.63 (dddd, Ha-C(8)); 1.46 (m, Hb-C(8)); 1.43 (s, *t*Bu); J(5a,5b)=14.6 Hz, J(7,NH)=ca 7.0 Hz, J(7,8a)=7.0 Hz, J(7,8b)=11.3 Hz, J(8a,8b)=12.8 Hz, J(8a,9a)=9.0 Hz, J(8a,9b)=3.4 Hz, J(8b,9a)=3.4 Hz, J(8b,9b)=9.0 Hz, J(9a,9b)=14.6 Hz.

Préparation 7: 7-(benzyloxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one

On reproduit la synthèse décrite selon la préparation 6 en utilisant le 7-(benzyloxycarbonyl-amino)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-benzocycloheptèn-6-ol synthétisé selon la préparation 5 (2.71 g, 8.7 mmoles) et le DMP (5.2 g, 12.2 mmoles) pour obtenir des cristaux incolores de 7-(benzyloxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (2.48 g, 92%).

Point de fusion: 119-121°C

RMN ^1H ($CDCl_3$): 7.35-7.30 (m, 5 Har); 7.22-7.15 (m, 4 Har); 5.71 (d, NH); 5.08 (s1, OBn); 4.61 (m, H-C(7)); 3.97 (d, Ha-C(5)); 3.61 (d, Hb-C(5)); 3.06 (ddd, Ha-C(9)); 2.90 (ddd, Hb-C(9)); 2.68 (m, Ha-(C8)); 1.50 (m, Hb-C(8)). J(5a,5b)=14.2 Hz, J(7,NH)=ca. 6.0 Hz, J(7,8a)=7.6 Hz, J(7,8b)=11.6 Hz, J(8a,9a)=9.2 Hz, J(8a,9b)=3.2 Hz, J(8a,8b)=11.4 Hz,

J(8b,9a)=3.0 Hz, J(8b,9b)=8.8 Hz, J(9a,9b)=14.6 Hz.

EXEMPLES

Exemple 1: chlorhydrate du 7-amino-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one oxime

A une solution de 5,6,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-7-one (préparation 3, 1.0 g, 6.24 mmoles) dans de l'acide chlorhydrique sec 2 N dans du méthanol (13 mL), on ajoute du nitrite de *n*-butyle (1.1 mL, 9.3 mmmoles) sous argon à 0°C. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant 45 minutes, et on hydrolyse à l'hydrogénocarbonate de sodium aqueux 1 N. Après extraction à l'éther éthylique, la phase organique est lavée à l'hydrogénocarbonate de sodium aqueux 1 N, puis à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants, on lave le solide obtenu à l'isopropanol pour obtenir le 7,7-diméthoxy-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one oxime (903 mg, 62%).

On agite sous argon à 0°C pendant 15 minutes une solution de 7,7-diméthoxy-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one oxime (1.0 g, 4.26 mmoles), d'acide chlorhydrique aqueux 6 N (18 mL) et d'éther éthylique (18 mL). On extrait le mélange réactionnel à l'éther éthylique, on lave la solution organique à l'hydrogénocarbonate de sodium aqueux 1 N puis à l'eau et on sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie (cyclohexane/acétate d'éthyle, 7/3 à 5/5) pour obtenir le 8,9-dihydro-5*H*-benzocycloheptène-6,7-dione 6-oxime (694 mg, 86%).

On agite sous argon à température ambiante pendant 6 heures une solution de 8,9-dihydro-5*H*-benzocycloheptène-6,7-dione 6-oxime (2.32 g, 12.3 mmoles) et de benzylamine

(1.35 mL, 12.4 mmoles) dans de la pyridine (7 mL). On dilue la solution au méthanol (7 mL), on ajoute du borohydrure de sodium (0.55 g, 14.5 mmoles), on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 1 heure. Après dilution à l'éther éthylique, la phase organique est lavée à l'hydrogénocarbonate de sodium aqueux 1 N puis à l'eau et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants, on lave le solide obtenu à l'éther diisopropylique pour obtenir des cristaux blanc crème de 7-benzylamino-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one oxime (3.18 g, 93%), correspondant à un composé de formule III, avec X étant le radical NOH.

Point de fusion: 144-146°C (iPr_2O)

RMN ^1H ($CDCl_3$): 7.32 (m, 6 Har); 7.14 (m, 3 Har); 3.95 (d, Ha-C(5)); 3.81 (d, Ha-C(NBn)); 3.72 (d, Hb-C(5)); 3.67 (d, Hb-C(NBn)); 3.50 (dd, H-C(7)); 3.14 (m, Ha-C(9)); 2.65 (m, Hb-C(9)); 2.07 (m, Ha-C(8)); 1.85 (m, Hb-C(8)); $J(NCH_2Ph)$=12.9 Hz, J(5a,5b)=14.3 Hz, J(7,8a)=4.8 Hz, J(7,8b)=6.4 Hz, J(8a,8b)=13.6 Hz, J(8a,9a)=10.8 Hz, J(8a,9b)=2.9 Hz, J(8b,9a)=2.6 Hz, J(8b,9b)=7.2 Hz, J(9a,9b)=14.4 Hz.

On obtient le chlorhydrate correspondant en déprotégeant la fonction amine selon la méthode ci-dessous:

On hydrogénolyse le 7-benzylamino-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one oxime obtenu (100 mg, 0.356 mmole) dans l'éthanol (3 mL) et l'acide chlorhydrique aqueux 1 N (357 µL, 0.357 mmole) en présence de palladium à 5% sur charbon (7 mg) sous hydrogène (1 atm) à température ambiante pendant 13 heures. On élimine le catalyseur par centrifugation et on évapore le solvant. On recristallise le composé obtenu dans du 2-propanol/éther diéthylique pour obtenir des cristaux beiges de chlorhydrate de 7-amino-

5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one oxime (60 mg, 75%).

Point de fusion: 270-280°C

RMN ^1H (CD_3OD): 7.26-7.18 (m, 4 Har); 4.23 (d, Ha-C(5)); 4.01 (dd, H-C(7)); 3.42 (d, Hb-C(5)); 3.04 (ddd, Ha-C(9)); 2.93 (ddd, Hb-C(9)); 2.41 (m, Ha-C(8)); 1.66 (m, Hb-C(8)); J(5a,5b)=15.2 Hz, J(7,8a)=5.4 Hz, J(7,8b)=11.6 Hz, J(8a,8b)=12.6 Hz, J(8a,9a)=3.4 Hz, J(8a,9b)=8.6 Hz, J(8b,9a)=9.0 Hz, J(8b,9b)=3.4 Hz, J(9a,9b)=14.6 Hz.

Exemple 2: chlorhydrate de 7-amino-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one

Cette étape correspond à la déprotection de la fonction amine des dérivés de formule (III) ou de formule (IV).

Un mélange de 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (composé de formule (III), préparation 6) (765 mg, 2.78 mmoles) et de chlorure d'hydrogène 2.2 M dans l'éther diéthylique (5 mL) dans du dioxane (5 mL) est agité à température ambiante sous argon pendant 72 heures. Le solide obtenu est filtré et recristallisé dans un mélange 2-propanol/éther diéthylique pour obtenir des cristaux incolores de chlorhydrate de 7-amino-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (500 mg, 85%).

Point de fusion: 230-240°C (déc.)

RMN ^1H ($CDCl_3$): 7.25 (m, 4 Har); 4.38 (dd, H-C(7)); 4.22 (d, Ha-C(5)); 3.63 (d, Hb-C(5)); 3.26 (ddd, Ha-C(9)); 3.04 (ddd, Hb-C(9)); 2.54 (m, Ha-C(8)); 1.69 (m, Hb-C(8));

J(5a,5b)=13.8 Hz, J(7,8a)=6.8 Hz, J(7,8b)=12.1 Hz, J(8a,8b)=12.8 Hz, J(8a,9a)=2.8 Hz, J(8a,9b)=8.2 Hz, J(8b,9a)=10.0 Hz, J(8b,9b)=3.0 Hz, J(9a,9b)=14.8 Hz.

Exemple 3: chlorhydrate de 7-amino-5-fluoro-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one

On prépare une solution d'hexaméthyldisilazane de lithium (1.6 mmoles) à partir de *n*-butyl lithium 1.6 M (1 mL, 1.6 mmoles) dans l'hexane et d'hexaméthyldisilazane (340 µL, 1.6 mmoles) agités sous argon à -78°C pendant 15 minutes.

A cette solution, on ajoute goutte à goutte une solution de 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (préparation 6) (200 mg, 0.73 mmole) et d'hexaméthylphosphoramide (380 µL, 2.18 mmoles) dans du tétrahydrofurane anhydre (4 mL) à -78°C. On agite le milieu réactionnel sous argon à -78°C pendant 0.5 heure, puis on ajoute du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (263 mg, 1.74 mmoles) et le milieu réactionnel obtenu est agité à -78°C pendant encore 15 minutes, dilué à l'éther diéthylique et hydrolysé par du chlorure d'ammonium aqueux 2 M, lavé à la saumure, et séché sur sulfate de magnésium. On évapore les solvants et l'éther d'énol silylé est utilisé brut sans autre purification.

A une solution d'éther d'énol silylé dans un mélange d'acétonitrile (8 mL) et d'hydrogénocarbonate de sodium aqueux 1 M (2 mL) on ajoute du Selectfluor (309 mg, 0.87 moles) sous argon à 0°C. On agite le milieu réactionnel à 0°C pendant 0.5 heure, on dilue à l'acétate d'éthyle et on hydrolyse au chlorure d'ammonium aqueux 2 M, on lave à la saumure et on sèche sur sulfate de magnésium. Après évaporation à sec, on dissout le résidu dans du tétrahydrofurane (10 mL) et on ajoute du fluorure de

tétrabutylammonium (76 mg, 0.29 mmole). On agite le milieu réactionnel sous argon à 0°C pendant 10 minutes, on dilue à l'acétate d'éthyle, hydrolyse au chlorure d'ammonium aqueux 2 M, lave à la saumure et sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie (cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2) pour obtenir des cristaux incolores de 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-5-fluoro-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (110 mg, 52%).

Point de fusion: 127-129°C

RMN ^1H ($CDCl_3$): 7.30 (m, 4 Har); 5.57 (d, H-C(5)); 5.50 (d, NH); 5.27 (m, H-C(7)); 3.50 (t, Ha-C(9)); 2.77 (m, Hb-C(9)); 2.67 (m, Ha-C(8)); 1.55 (m, Hb-C(8)); 1.46 (s, *t*Bu); J(5,F)=50.0 Hz, J(7,NH)=6.0 Hz, J(7,8a)=12.0 Hz, J(7,8b)=6.0 Hz, J(8a,8b)=13.1 Hz, J(8a,9b)=J(8b,9a)=6.0 Hz, J(9a,9b)=14.0 Hz.

On obtient le chlorhydrate correspondant en déprotégeant la fonction amine selon l'exemple 2.

Exemple 4: chlorhydrate de 7-amino-5-benzylidène-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one

A une solution d'hexaméthyldisilazane de lithium (0.8 mmoles) (préparé à partir de *n*-butyl lithium 1.6 M (0.5 mL, 0.8 mmoles, 2.2 eq.) dans l'hexane et d'hexaméthyldisilazane (170 µL, 0.8 mmoles, 2.2 eq.) agitée sous argon à -78°C pendant 15 minutes) on ajoute goutte à goutte une solution de 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (préparation 6) (100 mg, 0.36 mmole) et d'hexaméthylphosphoramide (190 µL, 1.1 mmoles, 3 eq.) dans du tétrahydrofurane anhydre (3 mL) à -78°C. On agite le milieu réactionnel sous argon à -78°C pendant 20 minutes, puis on ajoute une solution de benzaldéhyde (74

µL, 0.73 mmole, 2 eq.) dans du tétrahydrofurane (2 mL) et le milieu réactionnel obtenu est agité à -78°C pendant encore 1 heure puis pendant 2.5 heures à température ambiante. On dilue le milieu réactionnel à l'acétate d'éthyle et on hydrolyse au chlorure d'ammonium aqueux 2 M, lave à la saumure, et sèche sur sulfate de magnésium. On évapore les solvants et on purifie le résidu par chromatographie (cyclohexane/acétate d'éthyle, 7/3) pour obtenir des cristaux incolores de 5-benzylidène-7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (70 mg, 53%).

Point de fusion: 156-158°C

RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 7.95 (s, H-C(1')); 7.29-7.09 (m, 9 Har); 5.49 (d1, NH); 4.45 (ddd, H-C(7)); 2.99 (ddd, Ha-C(9)); 2.76 (ddd, Hb-C(9)); 2.56 (dddd, Ha-C(8)); 1.74 (m, Hb-C(8)); 1.41 (s, *t*Bu); J(7,NH)=ca 7.0 Hz, J(7,8a)=8.6 Hz, J(7,8b)=10.4 Hz, J(8a,8b)=12.6 Hz, J(8a,9a)=13.0 Hz, J(8a,9b)=7.4 Hz, J(8b,9a)=7.6 Hz, J(8b,9b)=1.2 Hz, J(9a,9b)=13.8 Hz.

On obtient le chlorhydrate correspondant en déprotégeant la fonction amine selon l'exemple 2 en utilisant 20 mg (55 µmoles) de 5-benzylidène-7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one et du chlorure d'hydrogène 2.2 M dans de l'éther diéthylique (0.5 mL) dans du dioxane (0.5 mL). On obtient 13 mg (79%) de chlorhydrate de 7-amino-5-benzylidène-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one.

RMN ^{1}H (CD_3OD): 8.05 (s, H-C(1')); 7.46-7.39 (m, 2 Har); 7.32-7.13 (m, 7 Har); 4.00 (dd, H-C(7)); 3.09 (ddd, Ha-C(9)); 2.96 (ddd, Hb-C(9)); 2.45 (dddd, Ha-C(8)); 2.08 (dddd, Hb-C(8)); J(7,8a)=8.2 Hz, J(7,8b)=11.0 Hz, J(8a,8b)=13.0 Hz, J(8a,9a)=12.6 Hz, J(8a,9b)=7.4 Hz,

J(8b,9a)=7.6 Hz, J(8b,9b)=1.2 Hz, J(9a,9b)=14.2 Hz.

Exemple 5: chlorhydrate de 7-amino-5-benzyl-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one

On utilise le 5-benzylidène-7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one préparé à l'exemple 4 que l'on hydrogène en présence de palladium à 5% sur charbon pour obtenir le 5-benzyl-7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one.

On obtient le chlorhydrate correspondant en déprotégeant la fonction amine selon l'exemple 2 en utilisant 25 mg (68 µmoles) de 5-benzyl-7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one et du chlorure d'hydrogène 2.2 M dans de l'éther diéthylique (0.5 mL) dans du dioxane (0.5 mL). On obtient 18 mg (86%) de cristaux incolores de chlorhydrate de 7-amino-5-benzyl-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one.

Point de fusion: 220-222°C

RMN ^{1}H (CD_3OD): 7.25-7.16 (m, 9 Har); 4.56 (dd, H-C(5)); 4.24 (dd, H-C(7)); 3.62 (dd, Ha-C(1')); 3.26 (ddd, Ha-C(9)); 3.22 (dd, Hb-C(1')); 2.85 (ddd, Hb-C(9)); 2.55 (dddd, Ha-C(8)); 1.65 (dddd, Hb-C(8)); J(1'a,1'b)=13.8 Hz, J(1'a,5)=8.6 Hz, J(1'b,5)=5.8 Hz, J(7,8a)=7.4 Hz, J(7,8b)=11.4 Hz, J(8a,8b)=12.8 Hz, J(8a,9a)=2.8 Hz, J(8a,9b)=8.6 Hz, J(8b,9a)=9.8 Hz, J(8b,9b)=3.0 Hz, J(9a,9b)=14.6 Hz.

Exemple 6: chlorhydrate de 5-phénylpropyl-7-amino-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one

On chauffe un mélange de 7-(benzyloxycarbonyl-amino)-

5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (préparation 7) (300 mg, 0.97 mmole), de formaldéhyde aqueux à 36% (225 µL, 2.91 mmoles), et de pyrrolidine (50 µL) dans de l'acide acétique (10 mL) à 110°C sous argon pendant 5 heures. On dilue le milieu réactionnel à l'acétate d'éthyle, lave à l'hydrogénocarbonate de sodium aqueux 1 M puis à la saumure, et on sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant pour obtenir une résine jaunâtre de 5-méthylène-7-(benzyloxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one.

Ensuite, à une suspension du complexe bromure de cuivre (I)-sulfure de diméthyle (440 mg, 2.13 mmoles) dans du tétrahydrofurane anhydre (20 mL) on ajoute goutte à goutte une solution de bromure de phényléthyl magnésium (3.1 mL, 1.3 M dans l'éther diéthylique, 4.27 mmoles) sous argon à -50°C. On agite le milieu réactionnel à -50°C pendant 45 minutes, puis on ajoute goutte à goutte une solution de 5-méthylène-7-(benzyloxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (0.97 mmole) dans du tétrahydrofurane aqueux (10 mL). On agite le milieu réactionnel à -40°C pendant 2 heures, on hydrolyse au chlorure d'ammonium aqueux 2 M, on extrait à l'acétate d'éthyle, lave à la saumure, et sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie (cyclohexane/acétate d'éthyle, 9/1 puis 8/2) pour obtenir des cristaux incolores de 5-phénylpropyl-7-(benzyloxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (182 mg, 43%).

Point de fusion: 106-108°C

RMN ^1H ($CDCl_3$): 7.34-7.11 (m, 14 Har); 5.67 (d,NH); 5.08 (s, OCH_2Ph); 4.58 (m, H-C(7)); 3.91 (m, H-C(5)); 3.06 (m, Ha-C(9)); 2.83 (m, Hb-C(9)); 2.70-2.60 (m, Ha-C(8),2H-C(3')); 2.37 (m, Ha-C(1')), 1.82 (m, Hb-C(1')); 1.63 (m,

2H-C(2')); 1.43 (m, Hb-C(8)).

On obtient le chlorhydrate correspondant en déprotégeant la fonction amine selon la méthode ci-dessous:

On hydrogénolyse le 5-phénylpropyl-7-(benzyloxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one obtenu (139 mg, 0.325 mmole) dans du dioxane (20 mL) et de l'acide chlorhydrique aqueux 1 N (0.36 mL, 0.36 mmole) en présence de palladium à 5% sur charbon (7 mg) sous hydrogène (1 atm) à 40°C pendant 24 heures. On élimine le catalyseur par centrifugation et on évapore le solvant. On recristallise le composé obtenu dans du 2-propanol/éther diéthylique pour obtenir des cristaux incolores de chlorhydrate de 5-phénylpropyl-7-amino-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (80 mg, 75%).

Point de fusion: 156-158°C

RMN ^{1}H (CD_3OD): 7.27-7.15 (m, 9 Har); 4.32 (dd, H-C(7)); 4.19 (dd,H-C(5)); 3.28 (m, Ha-C(9)); 2.95(ddd, Hb-C(9)); 2.70 (m, 2H-C(3')); 2.55 (m, Ha-C(8)); 2.34 (m, Ha-C(1')); 1.88 (m, Hb-C(1')); 1.67 (tt, 2H-C(2')); 1.61 (m, Hb-C(8)); J(1a',1b')=13.2 Hz, J(1a',2')=8.0 Hz, J(1a',5)=8.2 Hz, J(1b',2')=8.0 Hz, J(1b',5)=6.0 Hz, J(2',3')=7.2 Hz, J(7,8a)=7.2 Hz, J(7,8b)=11.8 Hz, J(8a,8b)=12.6 Hz, J(8a,9a)=2.6 Hz, J(8a,9b)=7.8 Hz, J(8b,9b)=2.6 Hz, J(9a,9b)=14.6 Hz.

En remplaçant le bromure de phényléthyl magnésium par le bromure de benzyl magnésium, on obtient de la même façon le chlorhydrate de 5-phényléthyl-7-amino-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one.

Exemple 7: chlorhydrate de 7-amino-4-phényl-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one

On chauffe un mélange de 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-4-bromo-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (90 mg, 0.25 mmole), acide phénylboronique (35 mg, 0.28 mmole), fluorure de césium (86 mg, 0.56 mmole) et de tétrakistriphénylphosphine palladium (30 mg, 0.025 mmole) dans du 1,2-diméthoxyléthane anhydre (3 mL) sous argon à 85°C pendant 5 heures. On dilue le milieu réactionnel à l'acétate d'éthyle, on lave à la saumure et on sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant et on purifie le résidu par chromatographie (cyclohexane/acétate d'éthyle, 8/2) pour obtenir des cristaux incolores de 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-4-phényl-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (70 mg, 78%).

Point de fusion: 173-174°C

RMN ^1H ($CDCl_3$): 7.45-7.17 (m, 8 Har); 5.44 (d, NH); 4.55 (ddd,H-C(7)); 3.79 (d, Ha-C(5)); 3.72 (d, Hb-C(5)); 3.07 (m, Ha-C(9)); 2.96 (m, Hb-C(9)); 2.67 (m, Ha-C(8)); 1.54 (m, Hb-C(8)); 1.42 (s, *t*Bu); J(7,NH)=ca 6.7 Hz, J(5a,5b)=15.5 Hz, J(7,8a)=7.8 Hz, J(7,8b)=11.8 Hz, J(8a,9a)=3.6 Hz, J(8a,9b)=9.5 Hz, J(8b,9a)=8.4 Hz, J(8a,9b)=3.9 Hz, J(9a,9b)=15.0 Hz.

On obtient le chlorhydrate correspondant en déprotégeant la fonction amine selon l'exemple 2 en utilisant 50 mg (0,14 mmole) de 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-4-phényl-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one et du chlorure d'hydrogène 2.2 M dans de l'éther diéthylique (0.5 mL) dans du dioxane (0.5 mL). On obtient 30 mg (73%) de cristaux incolores de chlorhydrate de 7-amino-4-phényl-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one.

Point de fusion: 222°C

RMN ^1H (CD_3OD): 7.41 (m, 5 Har); 7.28 (m, 2 Har); 7.20 (m, 1 Har); 4.39 (dd, H-C(7)); 3.99 (d, Ha-C(5)); 3.77 (d, Hb-C(5)); 3.32 (m, Ha-C(9)); 3.13 (ddd, Hb-C(9)); 2.60 (m, Ha-C(8)); 1.76 (m, Hb-C(8)); J(5a,5b)=14.4 Hz, J(7,8a)=7.2 Hz, J(7,8b)=12.4 Hz, J(8a,8b)=13.2 Hz, J(8a,9a)=2.7 Hz, J(8a,9b)=8.5 Hz, J(8b,9a)=10.6 Hz, J(8b,9b)=3.0 Hz, J(9a,9b)=15.3 Hz.

Exemple 8: chlorhydrate de 5-benzylsulfanyl-7-amino-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one

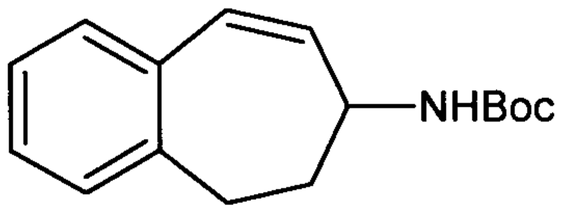
A une solution de 5,6,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-7-one (préparation 3) (3.07 g, 19 mmoles), de triéthylamine (3.7 mL, 27 mmoles) dans du toluène anhydre (20 mL) on ajoute goutte à goutte du trifluorométhanesulfonate de triéthylsilyle (4.9 mL, 23 mmoles) à température ambiante sous argon. On chauffe le milieu réactionnel à 90°C pendant 2 heures et on dilue au cyclohexane, on lave à la saumure. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on évapore pour obtenir un éther d'énol silylé utilisé sans autre purification.

On agite cet éther d'énol silylé (19 mmoles), de l'acétate de palladium (II) (430 mg, 1.9 mmoles) dans du diméthylsulfoxyde anhydre (25 mL) à température ambiante sous oxygène (1 atm) pendant 20 heures. On dilue le milieu réactionnel à l'éther diéthylique, lave à la saumure et sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant et on distille le résidu à 82°C sous 0.05 Torr pour obtenir le 5,6-dihydro-benzocycloheptèn-7-one (2.59 g, 85%).

Ensuite, on agite une solution de 5,6-dihydro-benzocycloheptèn-7-one (0.5 g, 3.16 mmoles), d'isopropoxyde de titane (IV) (1.9 mL, 6.33 mmoles) et d'ammoniac saturé

dans l'éthanol (10 mL) sous argon pendant une nuit. On ajoute ensuite du borohydrure de sodium (132 mg, 3.48 mmoles), et on agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant encore 1 heure. On évapore les solvants et on dilue le résidu à l'acétate d'éthyle, et on ajoute de l'hydroxyde d'ammonium aqueux 1 N (20 mL). On filtre le précipité inorganique obtenu et on lave par un mélange 1/1 d'acétate d'éthyle et d'hydroxyde d'ammonium aqueux 1 N (3 x 20 mL). On sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse restante à l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL). On sèche les extraits organiques combinés sur sulfate de magnésium et on concentre à sec pour obtenir l'amine éthylénique.

On agite un mélange de cette amine éthylénique, de dicarbonate de di-*tert*-butyle (1.4 g, 6.33 mmoles), et de carbonate de sodium (370 mg, 3.48 mmoles) dans du méthanol (6 mL) sous argon pendant 3 heures. On élimine les solides par filtration, évapore le solvant, et on lave le solide obtenu à l'eau (3 x 20 mL) et à l'éther isopropylique froid (3 x 20 mL) pour obtenir des cristaux incolores de 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-6,7-dihydro-5*H*-benzocycloheptène (625 mg, 76%) correspondant à un dérivé de formule (V):



Point de fusion: 146-148°C

RMN ^1H ($CDCl_3$): 7.18-7.11 (m, 4 Har); 6.44 (dd, H-C(9)); 5.76 (dd,H-C(8)); 4.69 (d, NH); 4.49 (s, H-C(7)); 2.84 (m, Ha-C(5)); 2.73 (m, Hb-C(5)); 2.04 (m, 2H-C(6)); 1.46 (s,*t*Bu); J(7,8)=4.0 Hz, J(7,9)=1.9 Hz, J(8,9)=12.3 Hz.

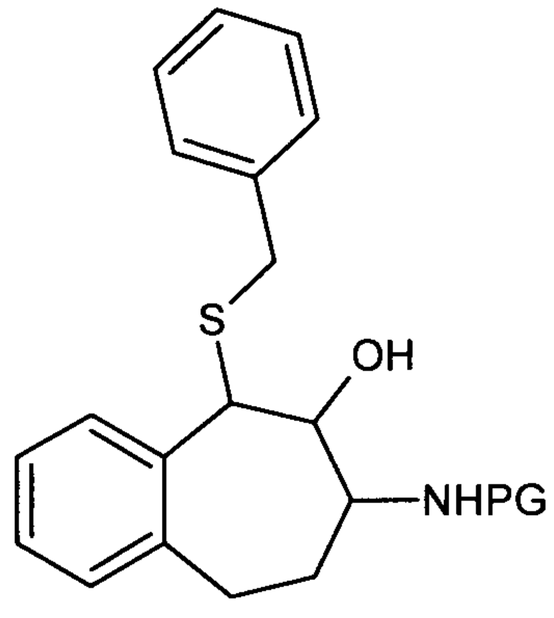
A une solution de 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-6,7-dihydro-5*H*-benzocycloheptène (400 mg, 1.54 mmole) dans du dichlorométhane anhydre (20 mL) on ajoute par portions de l'acide 3-chloroperoxybenzoïque (610 mg, 2.46 mmoles) sous argon à 0°C. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant une nuit, et on dilue à l'acétate d'éthyle (10 mL), on ajoute du thiosulfate de sodium pentahydraté (3.05 g, 12,3 mmoles) et de l'hydrogénocarbonate de sodium aqueux 1 N et on agite à température ambiante pendant 1 heure. On lave la solution organique successivement à l'hydrogénocarbonate de sodium aqueux 1 N et à la saumure, et on sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant, et on recristallise le solide obtenu dans du 2-propanol pour obtenir des cristaux incolores de 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-5,6-époxy-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-benzocycloheptène (390 mg, 90%).

Point de fusion: 170-172°C

RMN ^1H ($CDCl_3$): 7.50 (m, 1 Har); 7.23 (m, 2 Har); 7.08 (m, 1 Har); 4.98 (d, NH); 4.36 (m, H-C(7)); 3.99 (d,H-C(5)); 3.68 (d, H-C(6)); 2.84 (dd, Ha-C(9)); 2.63 (dd, Hb-C(9)); 1.95 (m, Ha-C(8)); 1.69 (m, Hb-C(8)); 1.47 (s,*t*Bu); J(5,6)=4.2 Hz, J(6,7)=2.4 Hz, J(NH,7)=9.0 Hz, J(7,8a)=4.4 Hz, J(7,8b)=10.6 Hz, J(8a,8b)=13.4 Hz, J(8a,9a)=8.8 Hz, J(8b,9b)=10.4 Hz, J(9a,9b)=15.4 Hz.

On agite une solution de 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-5,6-époxy-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-benzocycloheptène (52 mg, 0.19 mmole), de triéthylamine (63 µL, 0.45 mmole) et de benzènethiol (30 µL, 0.23 mmole) dans de l'éthanol (1 mL) sous argon à température ambiante pendant une nuit. On dilue le milieu réactionnel à l'eau et on filtre le précipité obtenu, on lave à l'éther isopropylique (3 fois)

pour obtenir le dérivé correspondant à la formule (VI) 5-benzylsulfanyl-7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-benzocycloheptèn-6-ol (60 mg, 80%).



RMN ^1H ($CDCl_3$): 7.32-7.15 (m, 6 Har); 7.15 (t, J=7.3 Hz, 2 Har); 6.98 (d, J=7.3 Hz, 1 Har); 4.99 (d, J=6.0 Hz, NH); 4.22 (m,H-C(7)); 4.09 (m, H-C(6)); 3.94 (d, J=6.0 Hz, H-C(5)); 3.71 (d, J=13.8 Hz, Ha-(SBn)); 3.56 (d, J=13.8 Hz, Hb-(SBn)); 3.38 (t, J=13.8 Hz, Ha-C(9)); 2.66 (m, Hb-C(9)); 2.00 (m, Ha-C(8)); 1.46 (m, Hb-C(8)); 1.45 (s, *t*Bu).

Pour obtenir le 5-benzylsulfanyl-7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydrobenzocycloheptèn-6-one (40 mg), on reproduit la synthèse décrite selon la préparation 6 en utilisant le 5-benzylsulfanyl-7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-benzocycloheptèn-6-ol (40 mg, 0.1 mmole) et le periodinane de Dess-Martin (47 mg, 0.11 mmole) dans 5 mL de CH_2Cl_2.

RMN ^1H ($CDCl_3$): 7.30-7.03 (m, 9 Har); 5.34 (m, NH, H-C(7)); 4.42 (s, H-C(5)); 3.72 (s, SCH_2Ph); 3.53 (m, Ha-C(9)); 2.74 (m, Hb-C(9)); 2.53 (m, Ha-C(8)); 1.43 (m, Hb-C(8)); 1.42 (s, *t*Bu).

La déprotection de l'amine se fait de la même manière que dans

l'exemple 2 en utilisant 40 mg (0.1 mmole) de 5-benzylsulfanyl-7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-5,7,8,9-tétrahydrobenzocycloheptèn-6-one, du chlorure d'hydrogène 2.2 M dans de l'éther diéthylique (0.5 mL) dans du dioxane (0.5 mL), pour obtenir des cristaux incolores de chlorhydrate de 5-benzylsulfanyl-7-amino-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (20 mg, 66%).

Point de fusion: 176-180°C

RMN ^1H ($CDCl_3$): 7.36-7.09 (m, 9 Har); 5.18 (dd, H-C(7)); 4.60 (s, H-C(5)); 3.86 (d, Ha-C(SBn)); 3.79 (d, Hb-C(SBn)); 3.64 (dd, Ha-C(9)); 2.98 (ddd, Hb-C(9)); 2.54 (m, Ha-C(8));1.76 (m,Hb-C(8)); J(SBn)=13.7 Hz, J(7,8a)=6.0 Hz, J(7,8b)=12.5 Hz, J(8a,8b)=13.5 Hz, J(8a,9a)=2.0 Hz, J(8a,9b)=8.0 Hz, J(8b,9a)=12.0 Hz, J(8b,9b)=2.0 Hz, J(9a,9b)=15.6 Hz.

Exemple 9: chlorhydrate de 7-amino-1-bromo-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one

On reproduit les synthèses selon les préparations 2, 3, 4, et 6 mais en utilisant au départ le composé 1-bromo-2,3-bis-bromométhyl-benzène (préparation 1) au lieu du dibromo-*o*-xylène. On obtient le 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-1-bromo-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one.

La déprotection de l'amine se fait de la même manière que dans l'exemple 2 en utilisant 25 mg (71 µmoles) de 7-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)-1-bromo-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one, du chlorure d'hydrogène 2.2 M dans de l'éther diéthylique (0.5 mL) dans du dioxane (0.5 mL), pour obtenir des cristaux incolores de chlorhydrate de 7-amino-1-bromo-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (15 mg, 74%).

Point de fusion: 117-118°C

RMN ^1H (CD_3OD): 7.57 (d, J=8.2 Hz, 1 Har); 7.25 (d, J=7.7 Hz, 1 Har); 7.14 (t, J=8.0 Hz, 1 Har);4.29 (dd, H-C(7)); 4.20 (d, Ha-C(5)); 3.79 (d, Hb-C(5)); 3.46 (m, Ha-C(9)); 3.35 (m, Hb-C(9)); 2.54 (m, Ha-C(8)); 1.71 (m,Hb-C(8)); J(5a,5b)=15.7 Hz, J(7,8a)=7.6 Hz, J(7,8b)=12.1 Hz, J(8a,8b)=13.4 Hz, J(8a,9a)=9.8 Hz, J(8a,9b)=3.6 Hz, J(8b,9a)=3.8 Hz, J(8b,9b)=8.4 Hz, J(9a,9b)=15.4 Hz.

Activité inhibitrice d'AP-N

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais démontrant leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

Ils ont en particulier été testés comme inhibiteur d'AP-N.

A cet effet, différentes molécules inhibitrices d'AP-N connues et selon l'invention ont été testées par mesure de leur constante d'inhibition Ki, non seulement sur l'AP-N mais également sur la leucine aminopeptidase cytosolique (LAPc) et sur la leukotriène A_4 hydrolase recombinante humaine (LTA_4H) afin de démontrer la sélectivité des molécules. La LTA_4H possède une activité de type aminopeptidasique similaire à l'AP-N et une spécificité de substrat très voisine. Il est important que les molécules inhibitrices d'AP-N n'inhibent pas la LTA_4H ni les aminopeptidases qui contiennent une unité co-catalytique comme la LAPc.

Les enzymes LAPc issues de reins de bovins et AP-N issues de reins de porcs sont commercialisées par Sigma Chemical Corporation. L'AP-N est purifiée sous forme soluble selon le procédé décrit par Wacker,H., Lecky,P., Fischer E.H., Stein, E.A. Helv. Chim. Acta, 1971, 54, 473-

484.

On a réalisé des tests par spectrophotométrie avec la para-nitroanilide de L-leucine comme substrat pour LAPc (K_m=2 mM), AP-N (K_m=0.2 mM), et la para-nitroanilide d'alanine pour LTA_4H (K_m=2 mM). Les études cinétiques sont réalisées à 30°C et les réactions débutent par l'addition de l'enzyme dans 1 ml du milieu d'essai: LAPc, 5 unités dans 10 mM Tris-HCl, 0.1 mM $ZnCl_2$, 5 mM $MnCl_2$, 1 M KCl, pH=8.0; AP-N, 25 mUnités dans 10 mM Tris-HCl, pH=7.5 et LTA_4H, 5 µg dans 10 mM Tris-HCl, 0.1 mM KCl, pH=7.5.

On suit la libération de la para-nitroaniline (ε=10 800 $M^{-1}cm^{-1}$) à 405 nm pour déterminer les vitesses initiales. On mesure les constantes d'inhibition Ki par la méthode de Dixon (Segel,H. in Enzyme Kinetics, 1975, pp 109-144).

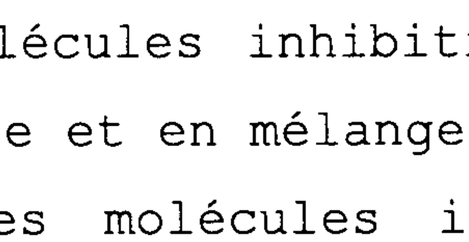
Les résultats sont indiqués dans le tableau III ci-dessous montrant les valeurs Ki(M) de différentes molécules inhibitrices évaluées pour les 3 types d'aminopeptidases testées.

Toutes les molécules inhibitrices sont évaluées sous la forme chlorhydrate et en mélange racémique.

On utilise les molécules inhibitrices synthétisées selon les exemples 2, 3, 6, 7, 8, 9.

A titre comparatif, on utilise des molécules connues dans la littérature pour leur activité inhibitrice d'AP-N:

La 2-amino-3-tétralone correspondant à l'exemple 10 (comparatif)



Et la bestatine correspondant à l'exemple 11 (comparatif)

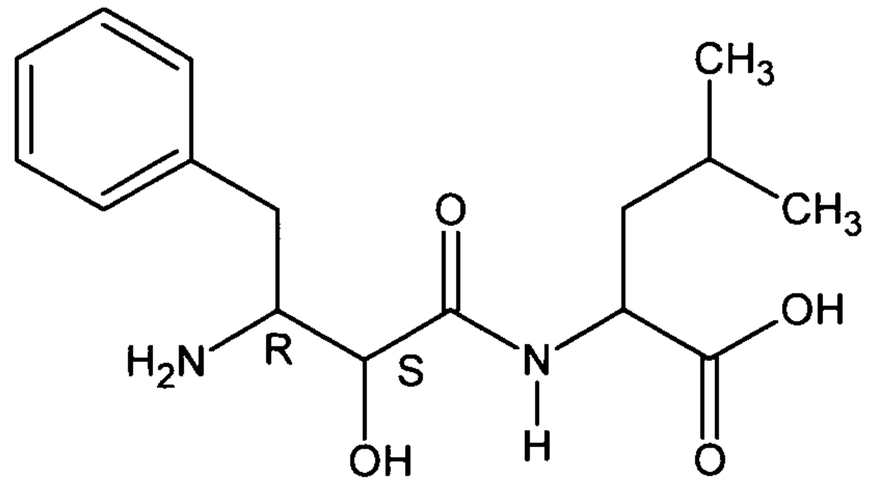


Tableau III

Molécules	Ki (M)		
	AP-N (EC3.4.11.2)	LTA4H (EC3.3.2.6)	LAPc (EC3.4.11.1)
EX 2 (inv.)	1×10^{-6}	$>>10^{-3}$	$>>10^{-3}$
EX 3 (inv.)	3×10^{-7}	$>>10^{-3}$	$>>10^{-3}$
EX 6 (inv.)	1.2×10^{-5}	$>>10^{-3}$	$>>10^{-3}$
EX 7 (inv.)	7×10^{-9}	$>>10^{-3}$	2×10^{-5}
EX 8 (inv.)	8×10^{-8}	$>>10^{-3}$	$>>10^{-3}$
EX 9 (inv.)	2×10^{-8}	$>>10^{-3}$	$>>10^{-3}$
EX 10 (comp.)	5×10^{-7}	$>>10^{-3}$	1.2×10^{-4}
EX 11 (comp.)	3×10^{-6}	5×10^{-7}	5×10^{-10}

Les résultats du tableau III montrent que seules les molécules selon l'invention présentent une grande sélectivité vis à vis de l'AP-N.

Stabilité en solution aqueuse

Pour ce test, on utilise la molécule selon l'exemple 2 de l'invention et à titre comparatif la 2-amino-3-tétralone (Ex 10) comme inhibiteurs de l'AP-N.

Les essais enzymatiques sont réalisés à 25°C dans 20 mM de Tris-HCl, pH=7.5 avec 0.2 mM de para-nitroanilide de L-leucine comme substrat, dans un volume de réaction

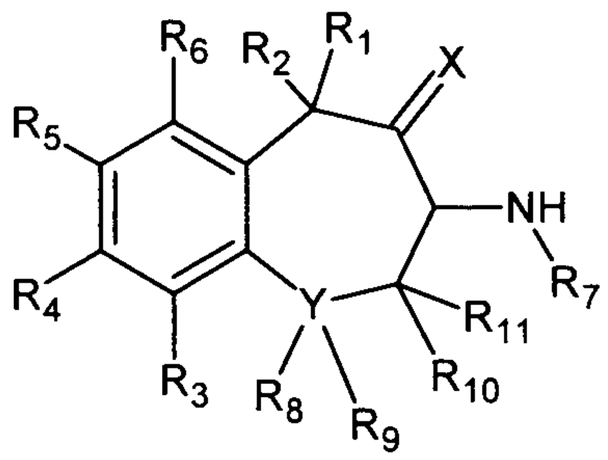
total de 1 mL. On suit la libération de la para-nitroaniline (ε=10 800 $M^{-1}cm^{-1}$) à 405 nm. La réaction commence par l'addition de 3 milliunités d'AP-N issues de reins de porcs. Dans ces conditions expérimentales, on suit la cinétique linéaire pendant au moins 10 heures. On compare l'évolution de la concentration de para-nitroaniline entre un échantillon A sans inhibiteur, un échantillon B comprenant 1 µM de 2-amino-3-tétralone (Ex 10) et un échantillon C comprenant 200 µM de chlorhydrate de 7-amino-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one (Ex 2). On observe pour l'échantillon B, une inhibition de 40% avec la 2-amino-3-tétralone pendant la première heure. Au bout de 4 heures de test, l'activité enzymatique redevient identique à celle du contrôle. Au contraire, pour l'échantillon C, on observe une inhibition de 50% pendant tout le test, ce qui indique une stabilité de la molécule de chlorhydrate de 7-amino-5,7,8,9-tétrahydro-benzocycloheptèn-6-one après 10 heures de test.

On obtient les mêmes résultats avec tous les autres composés de l'invention testés.

Les composés selon l'invention comportant un cycle à 7 atomes de carbone sont donc des molécules beaucoup plus stables en solution aqueuse que la molécule de 2-amino-3-tétralone qui comporte un cycle à 6 atomes de carbone, déjà connue comme inhibiteur d'AP-N mais présentant l'inconvénient d'être peu stable.

REVENDICATIONS

1 - Composé répondant à la formule générale (I):



(I)

dans laquelle,

R_1 représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore, de brome, un radical (C_1-C_6)alkyle, un radical (C_1-C_6)(cycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)(hétérocycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)aralkyle, un radical (C_1-C_6)hétéroaralkyle, un radical (C_1-C_6)alcoxy, un radical (C_1-C_6)aralkyloxy, un radical (C_1-C_6)alkylthio, un radical (C_1-C_6)aralkylthio;

R_2 représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore, de brome, un radical (C_1-C_6)alkyle, un radical (C_1-C_6)(cycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)(hétérocycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)aralkyle, un radical (C_1-C_6)hétéroaralkyle; R_1 et R_2 pouvant former ensemble un cycle carboné non substitué ou substitué ou un hétérocycle non substitué ou substitué; ou R_1 pouvant être lié au cycle heptène par une double liaison, R_2 étant alors absent;

R_3, R_4, R_5 et R_6, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore, de brome, un radical (C_1-C_6)alkyle, un radical (C_1-C_6)(cycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)(hétérocycloalkyl)alkyle, un radical polyfluoro(C_1-C_6)alkyle, un radical (C_1-C_6)aralkyle, un radical (C_1-C_6)hétéroaralkyle, un radical (C_1-C_6)alcoxy, un groupe aryle ou hétéroaryle; R_3 et R_4, R_4 et R_5, R_5 et R_6 indépendamment les uns des autres pouvant former ensemble un radical

méthylènedioxy joignant les atomes de carbone adjacents ou un cycle carboné aromatique non substitué ou substitué ou un hétérocycle aromatique non substitué ou substitué;

R_7 représente un atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6)alkyle;

X est un atome d'oxygène, un atome de soufre, un radical imine N-R_{12}, un radical oxime N-O-R_{13}, dans lesquels R_{12} et R_{13} représentent un atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6)alkyle, un radical (C_1-C_6)(cycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)(hétérocycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)aralkyle, un radical (C_1-C_6)hétéroaralkyle;

Y est un atome de carbone; un atome d'azote, R_8 ou R_9 étant alors absent; un atome d'oxygène, un atome de soufre R_8 et R_9 étant alors absents;

R_8 et R_{10}, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore, de brome, un radical (C_1-C_6)alkyle, un radical (C_1-C_6)(cycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)(hétérocycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)aralkyle, un radical (C_1-C_6)hétéroaralkyle, un radical (C_1-C_6)alcoxy, un radical (C_1-C_6)aralkyloxy, un radical (C_1-C_6)alkylthio, un radical (C_1-C_6)aralkylthio;

R_9 et R_{11}, identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore, de brome, un radical (C_1-C_6)alkyle, un radical (C_1-C_6)(cycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)(hétérocycloalkyl)alkyle, un radical (C_1-C_6)aralkyle, un radical (C_1-C_6)hétéroaralkyle, un radical (C_1-C_6)alcoxy, un radical (C_1-C_6)aralkyloxy, un radical (C_1-C_6)alkylthio, un radical (C_1-C_6)aralkylthio, R_9 et R_{11} pouvant former ensemble un cycle carboné non substitué ou substitué ou un hétérocycle non substitué ou substitué ou former une double liaison avec les deux atomes de carbone adjacents du cycle heptène;

ses isomères optiques et géométriques et leurs mélanges, ainsi que ses sels d'addition avec des acides

minéraux et organiques, à l'exception du composé pour lequel R_4, R_5 et R_6 représentent un radical méthoxy, R_1, R_2, R_3, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} représentent un atome d'hydrogène, X représente un atome d'oxygène et Y représente un atome de carbone.

2 - Composé selon la revendication 1, **caractérisé** en ce que R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un radical $(CH_2)_nPh$, un radical $S(CH_2)_nPh$, n variant de 1 à 6;

ses isomères optiques et géométriques et leurs mélanges, ainsi que ses sels d'addition avec des acides minéraux et organiques.

3 - Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé** en ce que R_2 est un atome d'hydrogène;

ses isomères optiques et géométriques et leurs mélanges, ainsi que ses sels d'addition avec des acides minéraux et organiques.

4 - Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé** en ce que X est un atome d'oxygène;

ses isomères optiques et géométriques et leurs mélanges, ainsi que ses sels d'addition avec des acides minéraux et organiques.

5 - Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé** en ce que Y est un atome de carbone;

ses isomères optiques et géométriques et leurs mélanges, ainsi que ses sels d'addition avec des acides minéraux et organiques.

6 - Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé** en ce que R_3, R_4, R_5 et R_6 identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome de brome, un radical phényle, ou R_3 et R_4, R_4 et R_5, R_5 et R_6 indépendamment les uns des autres forment ensemble un cycle carboné aromatique non substitué ou substitué;

ses isomères optiques et géométriques et leurs mélanges, ainsi que ses sels d'addition avec des acides minéraux et organiques.

7 - Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé** en ce que R_7 est un atome d'hydrogène;

ses isomères optiques et géométriques et leurs mélanges, ainsi que ses sels d'addition avec des acides minéraux et organiques.

8 - Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé** en ce que simultanément Y est un atome de carbone et R_8, R_9, R_{10}, et R_{11} sont des atomes d'hydrogène;

ses isomères optiques et géométriques et leurs mélanges, ainsi que ses sels d'addition avec des acides minéraux et organiques.

9 - Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé** en ce que R_2 et R_7 sont simultanément un atome d'hydrogène, X est un atome d'oxygène et Y est un atome de carbone.

10 - Composé selon la revendication précédente, **caractérisé** en ce que R_1 est un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un radical benzylthio, un radical $(CH_2)_nPh$,

où n=1-5.

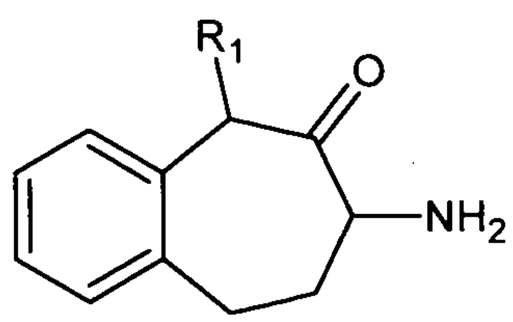
11 - Composé selon la revendication précédente, **caractérisé** en ce que R_3, R_4, R_5, R_6 sont simultanément un atome d'hydrogène.

12 - Composé selon la revendication 10, **caractérisé** en ce que R_4 et R_5 sont un atome d'hydrogène, et R_3 et R_6 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome de brome, un radical phényle, à la condition que R_3 et R_6 ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène.

13 - Composé selon la revendication 10, **caractérisé** en ce que R_3 et R_6 sont un atome d'hydrogène, et R_4 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome de brome, un radical phényle, à la condition que R_4 et R_5 ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène.

14 - Composé selon la revendication 10, **caractérisé** en ce que R_3 et R_4, R_5 et R_6 indépendamment les uns des autres forment ensemble un cycle carboné aromatique, non substitué ou substitué, joignant les atomes de carbone adjacents.

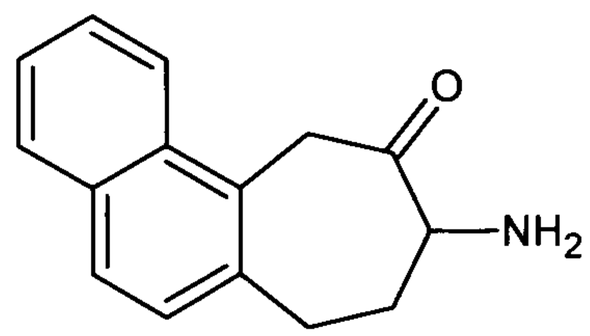
15 - Composé selon la revendication 1, **caractérisé** en ce qu'il répond à la formule (Ia):



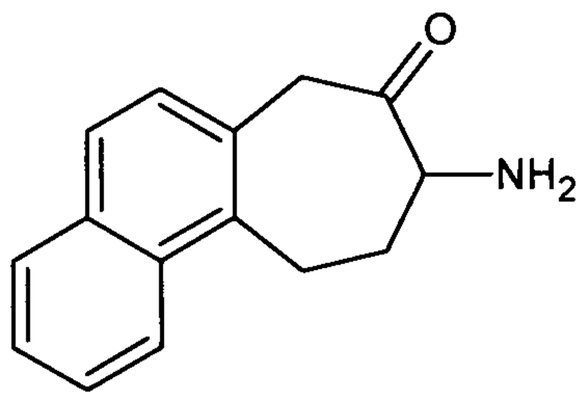
(Ia)

dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, le radical CH_2Ph, le radical $(CH_2)_2Ph$, le radical $(CH_2)_3Ph$, le radical $(CH_2)_4Ph$, le radical $(CH_2)_5Ph$, le radical $S\text{-}CH_2Ph$, le radical $=CH\text{-}Ph$; ainsi que ses sels d'addition avec des acides minéraux et organiques.

16 - Composé selon la revendication 1, **caractérisé** en ce qu'il est choisi parmi les composés de formules (Ib) et (Ic) suivantes; ainsi que ses sels d'addition avec des acides minéraux et organiques:

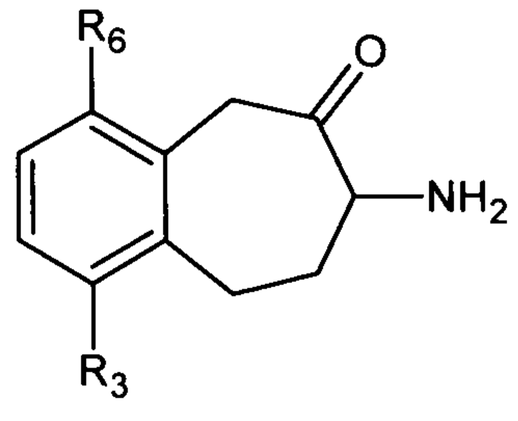


(Ib)



(Ic)

17 - Composé selon la revendication 1, **caractérisé** en ce qu'il répond à la formule (Id):



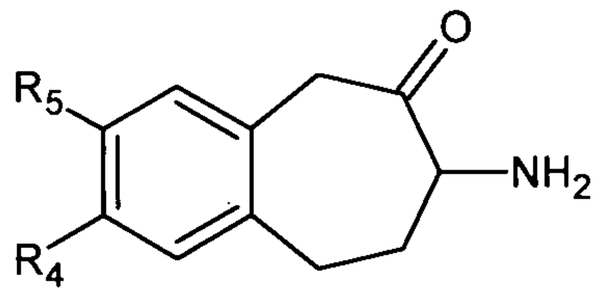
(Id)

dans laquelle

R_3 est un atome d'hydrogène et R_6 est un radical phényle; R_3 est un atome d'hydrogène et R_6 est un atome de brome; R_3 est un radical phényle et R_6 est un atome d'hydrogène; R_3 est un atome de brome et R_6 est un atome d'hydrogène; R_3 est un radical phényle et R_6 est un atome de brome; R_3 est un atome de brome et R_6 est un radical phényle; R_3 et R_6 sont respectivement un radical phényle; R_3 et R_6 sont respectivement un atome de brome;

ainsi que ses sels d'addition avec des acides minéraux et organiques.

18 - Composé selon la revendication 1, **caractérisé** en ce qu'il répond à la formule (Ie):



(Ie)

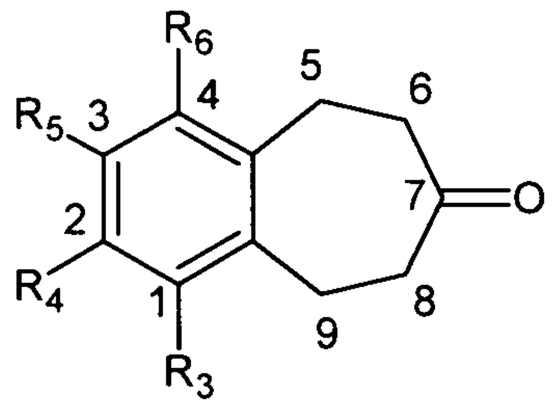
dans laquelle

R_4 est un atome d'hydrogène et R_5 est un radical phényle; R_4 est un atome d'hydrogène et R_5 est un atome de brome, R_4 est un radical phényle et R_5 est un atome d'hydrogène, R_4 est un atome de brome et R_5 est un atome d'hydrogène, R_4 et R_5 sont respectivement un radical phényle, R_4 et R_5 sont respectivement un atome de brome; ainsi que ses sels d'addition avec des acides minéraux et organiques.

19 - Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, où R_1 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un radical $(CH_2)_nPh$,

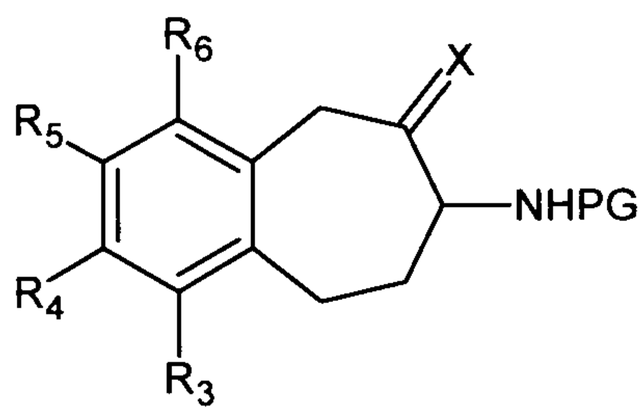
le radical =CH-Ph, R_2 est un atome d'hydrogène ou absent, R_7, R_8, R_9, R_{10}, et R_{11} sont des atomes d'hydrogène; X est un atome d'oxygène, un radical NOH, Y est un atome de carbone, R_3, R_4, R_5, R_6 ont la signification déjà indiquée; et ses sels, **caractérisé** en ce que

1) on introduit sur le composé de formule générale (II)



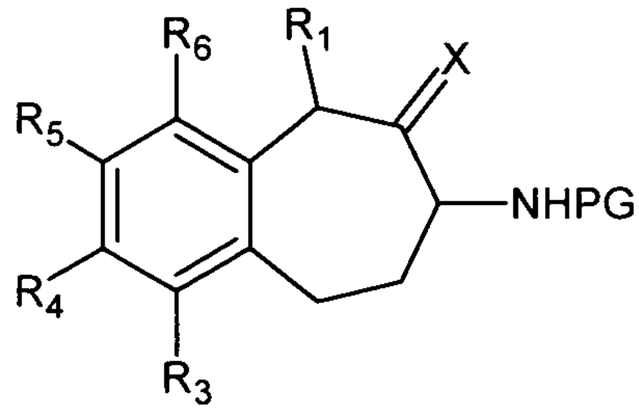
(II)

une fonction amine protégée -NHPG en position 7 par réaction de la fonction cétone, où PG est un groupe protecteur, et en position 6 une fonction cétone lorsque X est un atome d'oxygène ou une fonction cétone-oxime lorsque X est le radical NOH pour former un dérivé de formule générale (III)



(III)

2) lorsque R_1 n'est pas un atome d'hydrogène, on introduit la fonction correspondant à R_1 en position 5 pour former un dérivé de formule générale (IV)

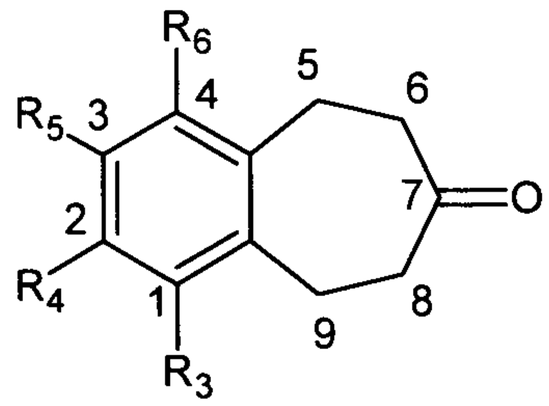


(IV)

3) on déprotège la fonction amine NH-PG par clivage du groupe PG.

20 - Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, où R_1 représente un radical $S(CH_2)_nPh$, R_2 est un atome d'hydrogène, R_7, R_8, R_9, R_{10}, et R_{11} sont des atomes d'hydrogène; X est un atome d'oxygène, Y est un atome de carbone, R_3, R_4, R_5, R_6 ont la signification déjà indiquée; et ses sels, **caractérisé** en ce que

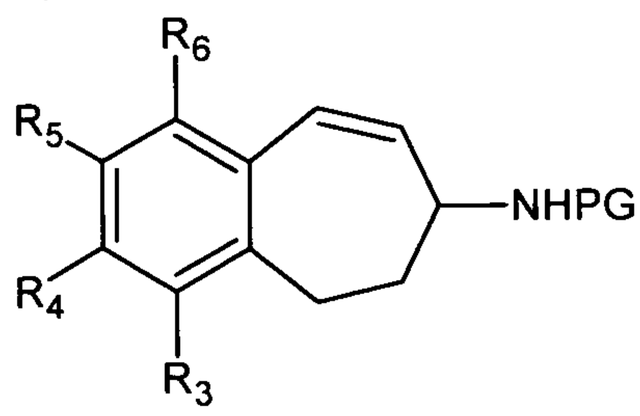
1) on forme sur le composé de formule générale (II)



(II)

une double liaison entre les positions 5 et 6

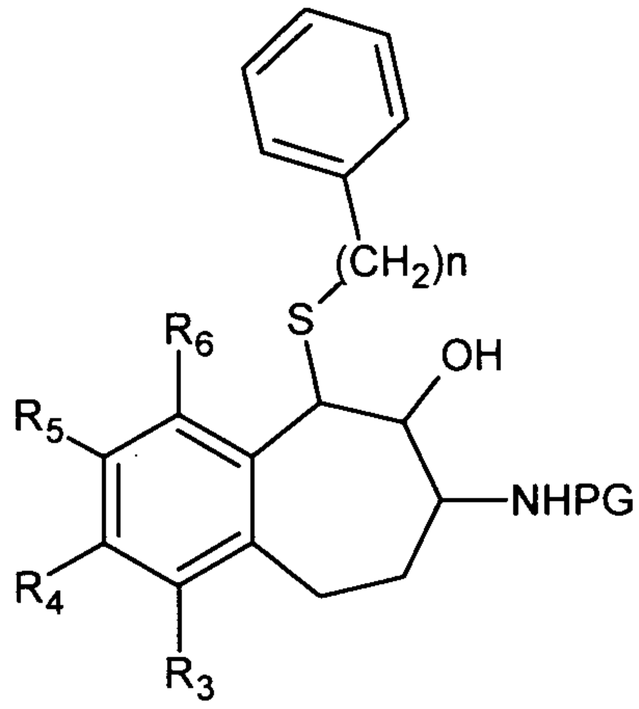
2) on introduit une fonction amine protégée -NHPG en position 7 par réaction de la fonction cétone, où PG est un groupe protecteur pour former un dérivé de formule générale (V)



(V)

3) on oxyde la double liaison pour former une fonction époxyde liant les atomes de carbone en positions 5 et 6

4) on introduit le radical $S(CH_2)_nPh$ en position 5 pour former un dérivé de formule générale (VI)



(VI)

5) on oxyde la fonction alcool du dérivé obtenu

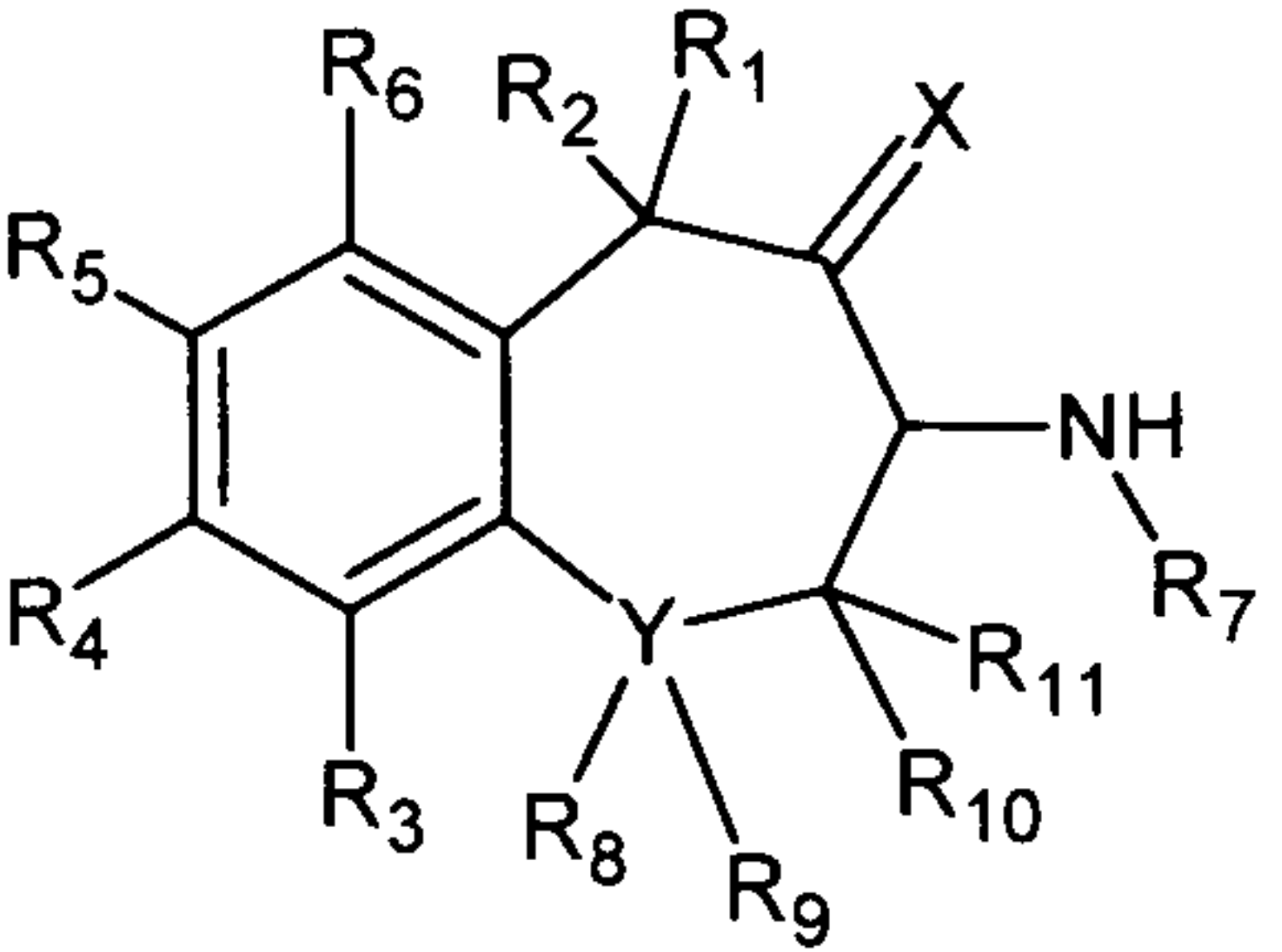
6) on déprotège la fonction amine NH-PG par clivage du groupe PG.

21 - Composition pharmaceutique, **caractérisée** en ce qu'elle contient à titre de principe actif un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, ou un de ses sels d'addition avec des acides minéraux et organiques pharmaceutiquement acceptables, étant entendu que le composé pour lequel R_4, R_5 et R_6 représentent un radical méthoxy, R_1, R_2, R_3, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} représentent un atome d'hydrogène, X représente un atome d'oxygène et Y représente un atome de carbone n'est pas exclu.

22 - Composition pharmaceutique selon la revendication 21, **caractérisée** en ce que le principe actif est mélangé à au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

23 - Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, étant entendu que le composé pour lequel R_4, R_5 et R_6 représentent un radical méthoxy, R_1, R_2, R_3, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} représentent un atome d'hydrogène, X représente un atome d'oxygène et Y représente un atome de carbone n'est pas exclu, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des cancers.

24 - Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, étant entendu que le composé pour lequel R_4, R_5 et R_6 représentent un radical méthoxy, R_1, R_2, R_3, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} représentent un atome d'hydrogène, X représente un atome d'oxygène et Y représente un atome de carbone n'est pas exclu, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des tumeurs, et notamment pour traiter et prévenir les maladies impliquant l'inhibition des métalloprotéases, plus particulièrement l'Aminopeptidase-N.



(I)