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

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2332461 A1 2001/07/19

(21) 2 332 461

(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) A1

(22) Date de dépôt/Filing Date: 2001/01/18

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 2001/07/19

(30) Priorité/Priority: 2000/01/19 (00.00623) FR

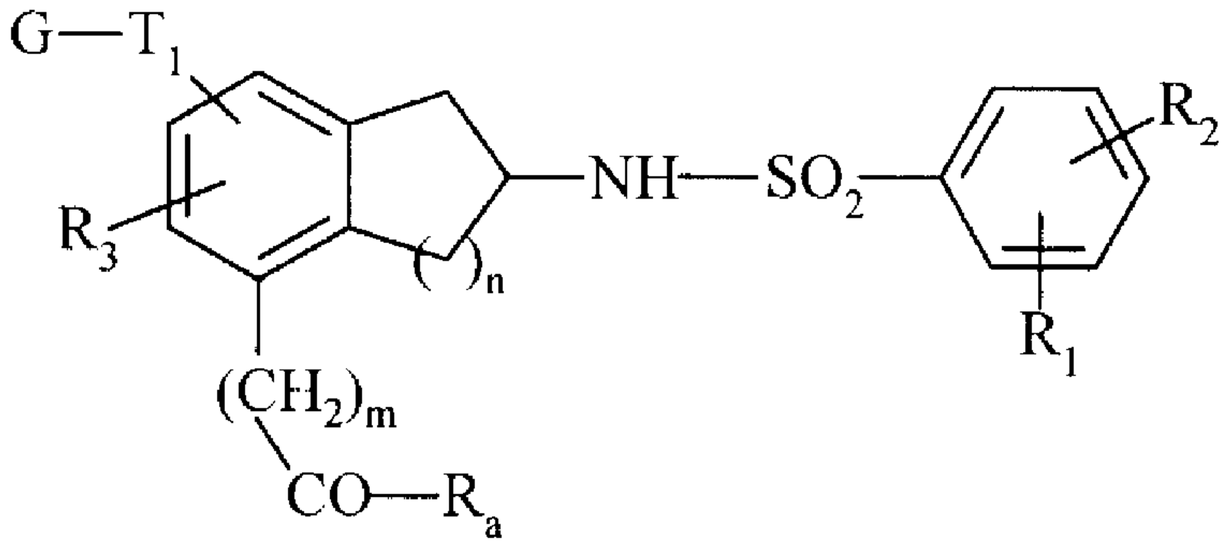
(51) Cl.Int.$^{7}$/Int.Cl.$^{7}$ C07D 417/04, A61K 31/496, A61K 31/495, A61K 31/454, A61K 31/4535, A61K 31/4465, A61K 31/40, A61P 9/10, A61P 25/06, A61P 11/06, A61P 7/02, C07D 401/04, C07D 413/04, C07D 409/04, C07D 207/09, C07D 211/34, C07D 295/155

(71) Demandeur/Applicant:
ADIR ET COMPAGNIE, FR

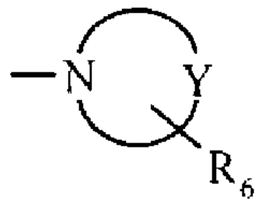
(72) Inventeurs/Inventors:
DESCOMBES, JEAN-JACQUES, FR;
SIMONET, SERGE, FR;
LAVIELLE, GILBERT, FR;
VERBEUREN, TONY, FR;
CIMETIERE, BERNARD, FR

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE BENZENESULFONAMIDE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(54) Title: NEW BENZENESULFONAMIDE DERIVATIVES, THEIR METHOD OF PREPARATION AND THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM




(I)




(II)

(57) Abrégé/Abstract:
L'invention concerne de nouveaux composés répondant à la formule (I): (voir formule I) dans laquelle n est un entier compris inclusivement entre 1 et 3; m est un entier compris inclusivement entre 0 et 6; R a représente un groupement hydroxy, alkoxy en $C_1$- $C_6$, aryloxy ou arylalkyloxy; $R_1$ et $R_2$ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement alkyle, alkoxy en $C_1$-$C_6$, hydroxy ou perhalogénoalkyle en $C_1$-$C_6$; $R_3$ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, aryle ou cycloalkyle; $T_1$ représente un groupement alkylène, O-alkylène, alkylène-O- ou alkylène-O-alkylène dans lequel les groupements alkylène comportent chacun 1 à 3 atomes de carbone; et G représente un groupement $G_1$- ou $G_1$-$T_2$-A-, dans lesquels A représente un groupement aryle, $T_2$ représente une liaison ou un groupement alkylène, O-alkylène, alkylène-O- ou alkylène-O-alkylène dans lequel les groupements alkylène comportent chacun 1 à 3 atomes de carbone, $G_1$ représente un groupement -$NR_4R_5$, dans lequel $R_4$ et $R_5$ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué, ou bien $G_1$ représente un groupement hétérocycloalkyle de formule (voir formule II) ayant 5 à 7

CA 2332461 A1 2001/07/19

(21) 2 332 461

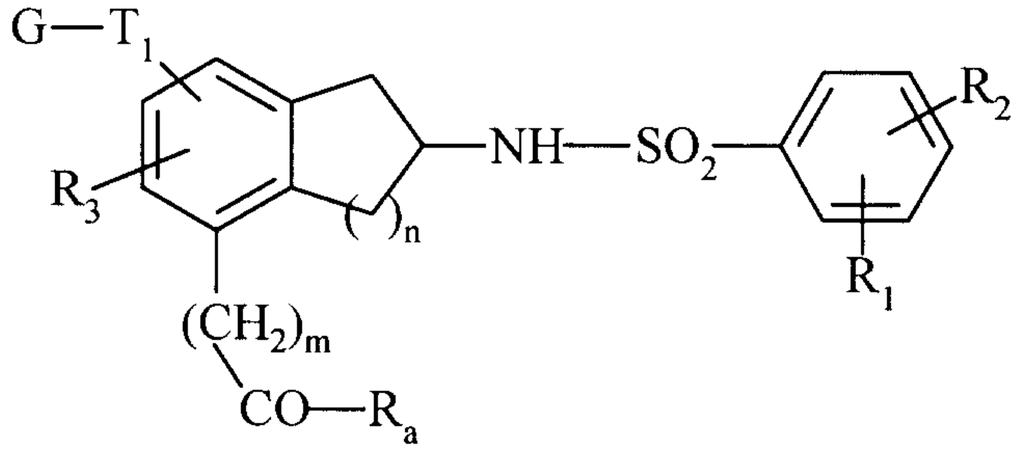
(13) A1

(74) **Agent**: SWABEY OGILVY RENAULT

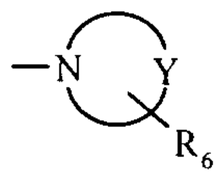
(57) **Abrégé(suite)/Abstract(continued)**:
chaînons, dans laquelle Y représente un atome d'azote ou d'oxygène, ou un groupement CH ou $CH_2$ et $R_6$ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, arylcarbonyle, arylcarbonylalkyle, diarylalkyle, diarylalkényle, (aryl)(hydroxy)alkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, hétéroarylcarbonyle, ou hétéroarylcarbonylalkyle. L'invention vise également les énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I), ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable. Les composés selon l'invention sont utiles pour la fabrication de médicaments destinés à être utilisés comme antagonistes des récepteurs du $TXA_2$ et des récepteurs 5-$HT_2$, ou utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires athéro-thrombotiques, de l'asthme, des brochospasmes, de la migraine ou des maladies veineuses.

# ABRÉGÉ

L'invention concerne de nouveaux composés répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle n est un entier compris inclusivement entre 1 et 3; m est un entier compris inclusivement entre 0 et 6; $R_a$ représente un groupement hydroxy, alkoxy en $C_1$-$C_6$, aryloxy ou arylalkyloxy; $R_1$ et $R_2$ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement alkyle, alkoxy en $C_1$-$C_6$, hydroxy ou perhalogénoalkyle en $C_1$-$C_6$; $R_3$ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, aryle ou cycloalkyle; $T_1$ représente un groupement alkylène, O-alkylène, alkylène-O- ou alkylène-O-alkylène dans lequel les groupements alkylène comportent chacun 1 à 3 atomes de carbone; et G représente un groupement $G_1$- ou $G_1$-$T_2$-A-, dans lesquels A représente un groupement aryle, $T_2$ représente une liaison ou un groupement alkylène, O-alkylène, alkylène-O- ou alkylène-O-alkylène dans lequel les groupements alkylène comportent chacun 1 à 3 atomes de carbone, $G_1$ représente un groupement $-NR_4R_5$, dans lequel $R_4$ et $R_5$ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué, ou bien $G_1$ représente un groupement hétérocycloalkyle de formule  ayant 5 à 7 chaînons, dans laquelle Y représente un atome d'azote ou d'oxygène, ou un groupement CH ou $CH_2$ et $R_6$ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, arylcarbonyle, arylcarbonylalkyle, diarylalkyle, diarylalkényle, (aryl)(hydroxy)alkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, hétéroarylcarbonyle, ou hétéroarylcarbonylalkyle. L'invention vise également les énantiomères et diastéréoisomères des composés de formule (I), ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés selon l'invention sont utiles pour la fabrication de médicaments destinés à être utilisés comme antagonistes des récepteurs du $TXA_2$ et des récepteurs 5-$HT_2$, ou utilisés dans le traitement des maladies cardiovasculaires athéro-thrombotiques, de l'asthme, des brochospasmes, de la migraine ou des maladies veineuses.

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

Des composés possèdant un enchaînement benzènesulfonamide ont été décrits dans la demande EP 864561 pour leur caractère donneur de NO et antagonistes des récepteurs au thromboxane $A_2$ ($TXA_2$), ainsi que dans la demande EP 648741 pour leurs seules propriétés antagonistes des récepteurs du $TXA_2$.

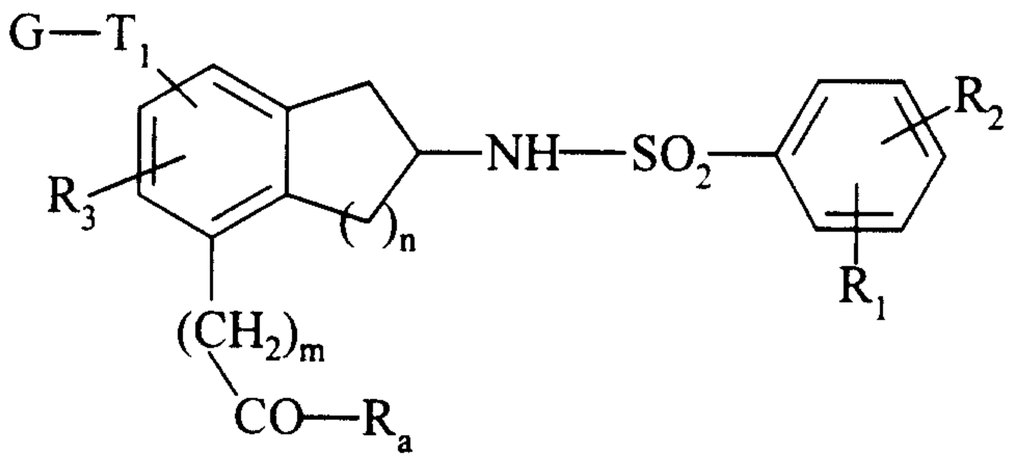
Les composés de la présente invention possèdent une structure originale qui leur confère un caractère antagoniste des récepteurs du $TXA_2$ et antagoniste des récepteurs sérotoninergiques $5HT_2$.

L'agrégation plaquettaire et les vasospasmes jouent un rôle essentiel dans l'éthiologie et le développement des maladies cardiovasculaires athéro-thrombotiques. Le $TXA_2$, métabolisme de l'acide arachidonique, et la sérotonine (5HT), neurotransmetteur, sont tous deux de puissants agents vasoconstricteurs, et peuvent induire ou renforcer l'activation des plaquettes, conduisant à leur agrégation. Les actions vasoconstrictrices et proagrégantes du $TXA_2$ se font par l'intermédiaire de récepteurs membranaires appelé TP-récepteurs (Medicinal Research Reviews, 1991, 11, 5, p.503) alors que celles de la sérotonine se font par l'intermédiaire des récepteurs $5HT_1$ ou $5HT_2$ (T.I.P.S., 1991, 121, p.223). Les stratégies de recherche mises en œuvre afin de trouver des agents qui bloquent la production et/ou l'activation du $TXA_2$ ont conduit au développement d'antagonistes sélectifs des récepteurs TP, d'inhibiteurs de $TXA_2$-synthase, ou d'agents mixtes possédant les deux propriétés (Medicinal Research Reviews, ibd., T.I.P.S., 1991, 121, 158). La sérotonine agit, tout comme le $TXA_2$, en stimulant les plaquettes et les constractions vasculaires, et son activité se trouve renforcée dans les maladies athéro-thrombotiques.

La conception de composés s'opposant à la fois au processus faisant intervenir le thromboxane et à celui faisant intervenir la sérotonine, est d'une grande utilité pour les cliniciens. De tels produits présentent l'avantage d'offrir une protection plus complète, à la fois contre l'activation des plaquettes et contre les vasospasmes. Ils pourront donc être utiles pour le traitement des pathologies liées à une activité exagérée de $TXA_2$ et de 5-HT

en particulier dans le traitement des maladies cardiovasculaires athéro-thrombotiques telles que l'infarctus du myocarde, l'angine de poitrine, les accidents vasculaires cérébraux, la maladie de Raynaud, ou encore l'asthme, les bronchospasmes, mais aussi la migraine et les maladies veineuses.

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

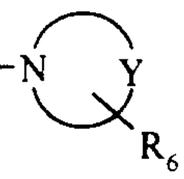


(I)

dans laquelle :

- n est un entier compris inclusivement entre 1 et 3,
- m est un entier compris inclusivement entre 0 et 6,
- $R_a$ représente un groupement hydroxy, alkoxy ($C_1$-$C_6$) linéaire ou ramifié, aryloxy, ou arylalkyloxy,
- $R_1$ et $R_2$ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, alkoxy ($C_1$-$C_6$) linéaire ou ramifié, hydroxy, ou perhalogénoalkyle ($C_1$-$C_6$) linéaire ou ramifié,
- $R_3$ représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, ou cycloalkyle,
- $T_1$ représente un groupement alkylène, O-alkylène, alkylène-O-, ou ($C_1$-$C_3$)alkylène-O-($C_1$-$C_3$)alkylène,
- G représente un groupement $G_1$- ou $G_1$-$T_2$-A-, dans lesquels :
  - A représente un groupement aryle,

* $T_2$ représente une liaison ou un groupement alkylène, -O-alkylène, alkylène-O-, ou ($C_1$-$C_3$)-alkylène-O-($C_1$-$C_3$)alkylène,
* $G_1$ représente un groupement $-NR_4R_5$, dans lequel $R_4$ et $R_5$ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, cycloalkyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle, hétéroaryle éventuellement substitué, ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué,

ou bien $G_1$ représente un groupement hétérocycloalkyle de formule , de 5 à 7 chaînons dans lequel Y représente un atome d'azote, d'oxygène ou un groupement CH ou $CH_2$ et $R_6$ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle éventuellement substitué, aryalkyle éventuellement substitué, arylcarbonyle éventuellement substitué, arylcarbonylalkyle éventuellement substitué, diarylalkyle éventuellement substitué, diarylalkényle éventuellement substitué, (aryl)(hydroxy)alkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, hétéroarylcarbonyle éventuellement substitué, ou hétéroarylcarbonylalkyle éventuellement substitué,

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

étant entendu que :

- le terme alkyle désigne une chaîne de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- le terme alkényle désigne une chaîne de 2 à 6 atomes de carbone contenant de 1 à 3 doubles liaisons,
- le terme alkylène désigne un groupement bivalent linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone, sauf précision contraire,
- le terme cycloalkyle désigne un groupement cyclique saturé contenant de 3 à 8 atomes de carbone,
- le terme aryle désigne un groupement phényle ou naphtyle,

- le terme hétéroaryle désigne un groupement mono ou bicyclique de 4 à 11 chaînons, insaturé ou partiellement saturé, et contenant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre,
- les termes diarylalkyle et diarylalkényle désignent respectivement des groupements alkyle et alkényle tels que définis précédemment, substitués par deux groupements aryles, identiques ou différents, tels que définis précédemment,
- le terme « substitué » associé aux expressions aryle, arylalkyle, arylcarbonyle, arylcarbonylalkyle, diarylalkyle, diarylalkényle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, hétéroarylcarbonyle et hétéroarylcarbonylalkyle signifie que les groupements concernés sont substitués sur la partie aromatique par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupement alkyle, alkoxy ($C_1$-$C_6$) linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano, nitro, ou amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle), étant entendu que les groupements hétéroaryle et hétéroarylalkyle peuvent être en plus substitués par un groupement oxo.

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, etc...

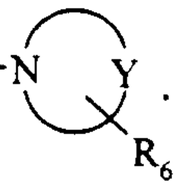
Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Des composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels n vaut 2.

D'autres composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels m vaut 2.

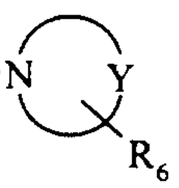
Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels $R_3$ représente un atome d'hydrogène.

Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels $R_a$ représente un groupement hydroxy.

Dans les composés de formule (I), $G_1$ représente préférentiellement un groupement hétérocycloalkyle de formule  . On peut citer par exemple, de façon non limitative les groupements pipéridine, pyrrole, pipérazine ...

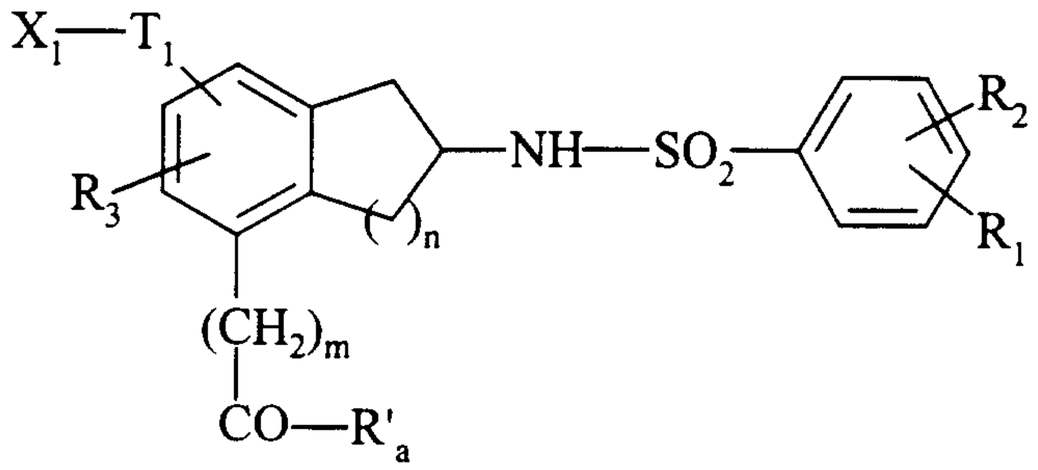
De façon avantageuse dans les groupements $G_1$, $R_6$ représente un groupement choisi parmi alkyle (par exemple méthyle), arylcarbonyle (par exemple benzoyle), arylcarbonylalkyle (par exemple benzoylméthyle), diarylalkényle (par exemple bisphénylméthylène), (aryl)(hydroxy)alkyle (par exemple (phényl)(hydroxy)méthyle), aryle (par exemple phényle), ou hétéroaryle, tous ces groupements étant éventuellement substitués sur leur partie aromatique lorsqu'ils en possèdent une. On choisira avantageusement comme substituant un atome d'halogène ou un groupement alkoxy.

Parmi les groupements hétéroaryle préférés on peut citer plus particulièrement les groupements 1,2-benzisoxazole, 1,2-benzisothiazole, ...

Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels n et m valent chacun 2, $R_a$ représente un groupement hydroxy, $R_2$ et $R_3$ représentent chacun un atome d'hydrogène, $R_1$ représente un atome d'halogène, et $G_1$ représente un groupement hétérocycloalkyle de formule  dans laquelle Y représente un atome d'azote ou un groupement -CH ou $CH_2$, et $R_6$ est choisi parmi les groupements alkyle, arylcarbonyle, arylcarbonylalkyle, diarylalkényle, (aryl)(hydroxy)alkyle, aryle, et hétéroaryle.

Parmi les composés préférés de l'invention on peut citer plus particulièrement l'acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipéridinyl]éthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoïque, et l'acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phénoxy]méthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoïque.

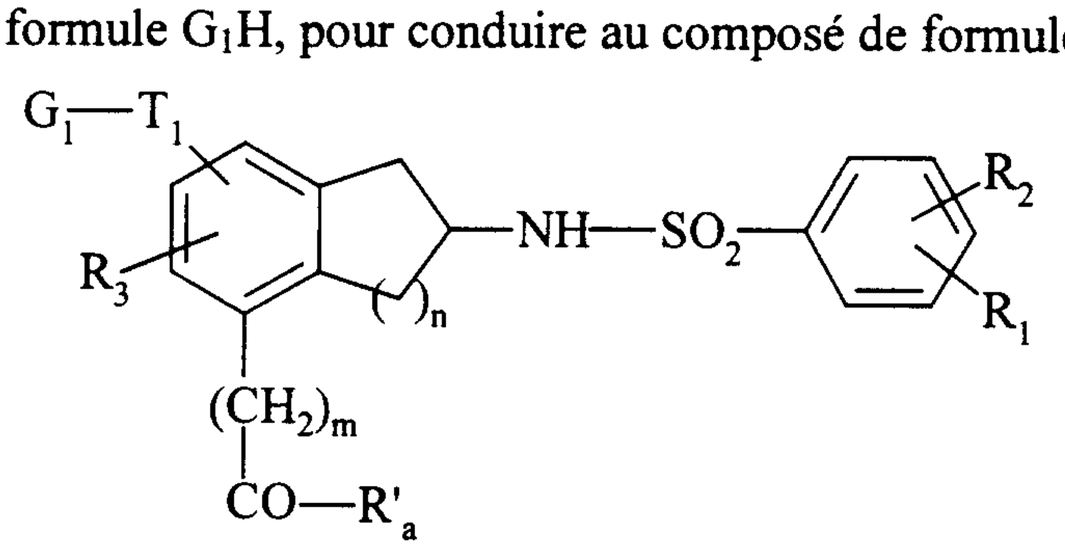
La présente invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle n, m, $R_1$, $R_2$, $R_3$ et $T_1$ sont tels que définis dans la formule (I), $R'_a$ représente un groupement $(C_1\text{-}C_6)$ alkoxy linéaire ou ramifié, et $X_1$ représente un groupe partant (par exemple un atome d'halogène ou un groupement tosyle),

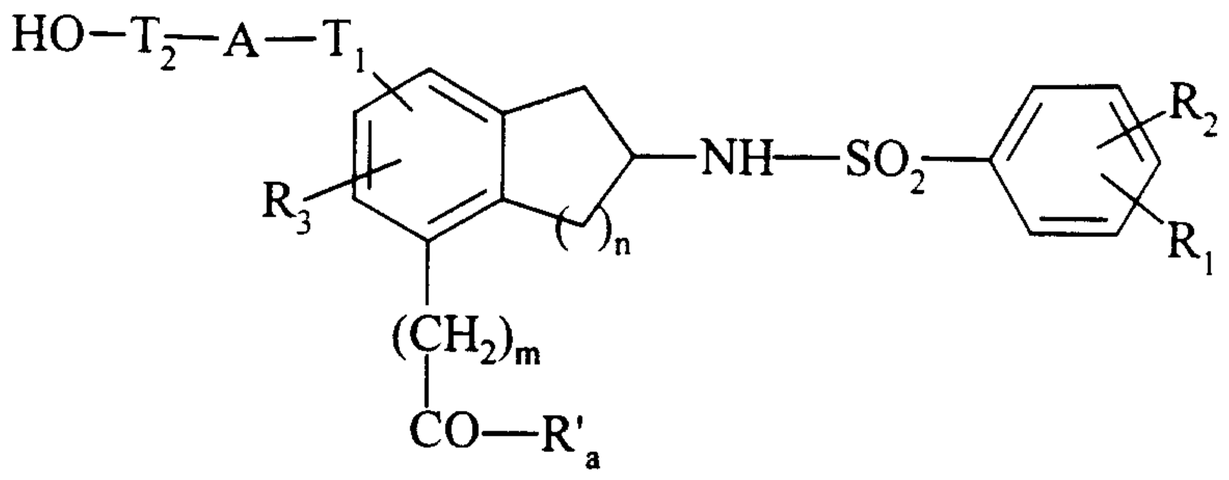
- qui, lorsque dans les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir G représente un groupement $G_1$ tel que défini dans la formule (I), est traité en milieu basique par un composé de formule $G_1H$, pour conduire au composé de formule (I/a) :



(I/a)

cas particulier des composés de formule (I) pour lequel m, n, $R'_a$, $R_1$, $R_2$, $R_3$, $T_1$ et $G_1$ sont tels que définis dans la formule (I),

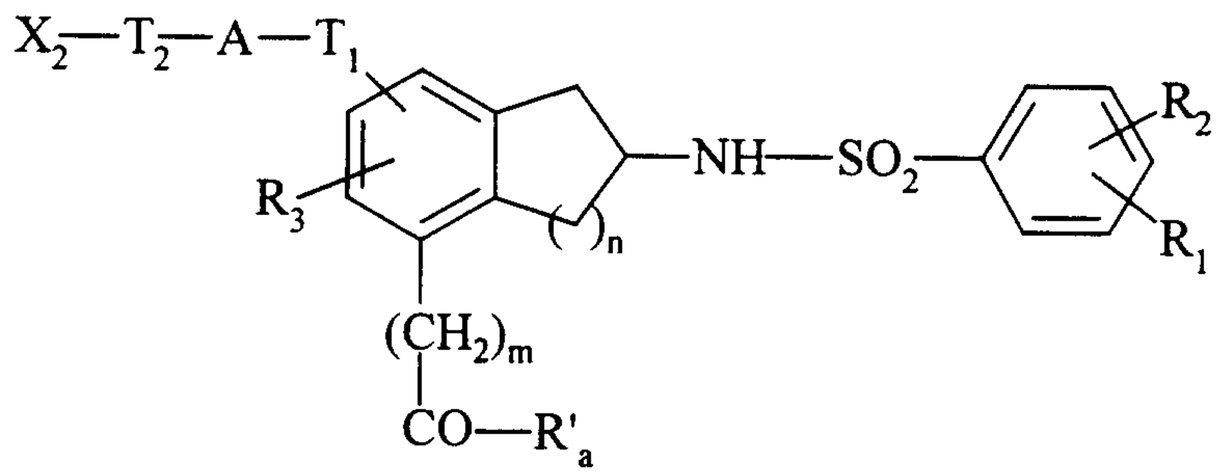
- ou bien, lorsque dans les composés de formule (I) que l'on souhaite obtenir G représente un groupement $G_1\text{-}T_2\text{-}A\text{-}$ tel que défini dans la formule (I), qui est traité en milieu basique par un composé de formule $HO\text{-}T_2\text{-}A\text{-}G_R$, dans laquelle $T_2$ et A sont tels que définis dans la formule (I) et $G_R$ représente un groupement réactif choisi de façon à ce qu'il puisse réaliser la substitution nucléophile du groupe partant $X_1$ présent sur le substrat, pour conduire à un composé de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle m, n, R'$_a$, $R_1$, $R_2$, $R_3$, $T_1$, A et $T_2$ sont tels que définis précédemment,

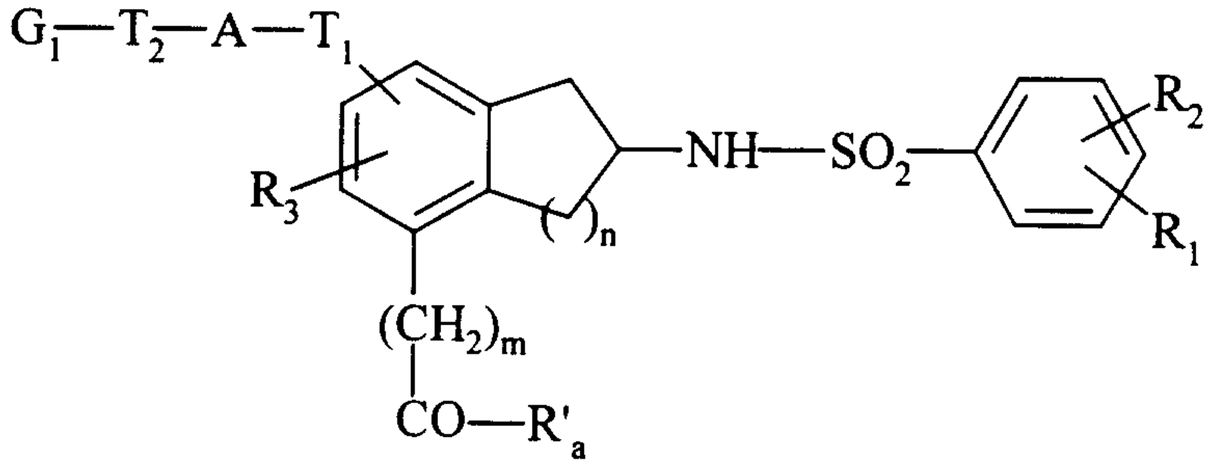
dont on transforme le groupement hydroxyle en groupe partant ou en atome d'halogène pour conduire au composé de formule (V) :



(V)

dans laquelle m, n, R'$_a$, $R_1$, $R_2$, $R_3$, $T_1$, A et $T_2$ sont tels que définis précédemment, et $X_2$ représente un groupe partant (par exemple un atome d'halogène ou un groupement tosyle),

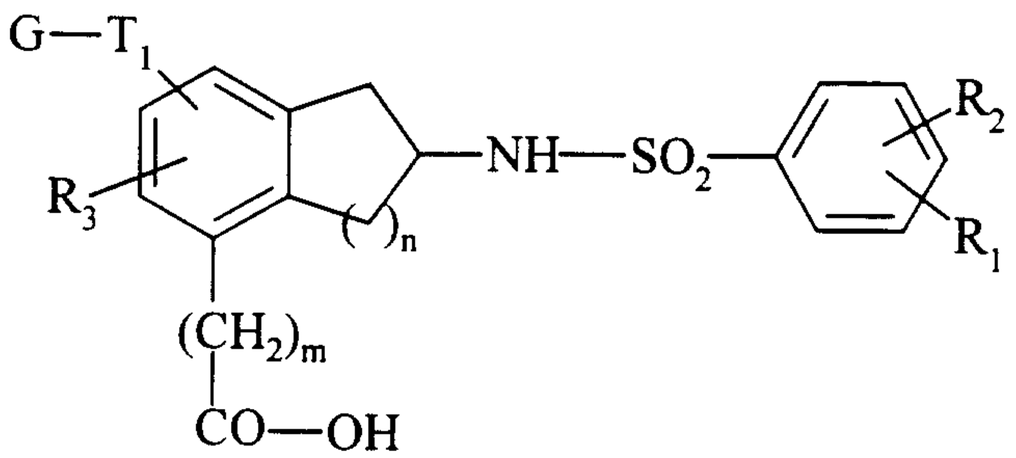
composé de formule (V) qui est traité en milieu basique par un composé de formule $G_1H$, $G_1$ étant tel que défini dans la formule (I), pour conduire à un composé de formule (I/b) :



(I/b)

cas particulier des composés de formule (I) pour lequel m, n, R'$_a$, $R_1$, $R_2$, $R_3$, $T_1$, $T_2$, A, et $G_1$ sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/a) et (I/b), qui peuvent être soumis à une hydrolyse de la fonction ester, en milieu basique ou acide selon les groupements réactifs présents sur la molécule, pour conduire au composé de formule (I/c) :



(I/c)

cas particulier des composés de formule (I) pour lequel m, n, $R_1$, $R_2$, $R_3$ et $T_1$ sont tels que définis précédemment, et G est tel que défini dans la formule (I),

composés (Ia), (I/b) et (I/c) formant la totalité des composés de formule (I), et :

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
- dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères 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,

étant entendu qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, la fonction ester carboxylique -CO-R'$_a$ peut être hydrolysée en acide correspondant, ce dernier pouvant être à nouveau transformé en un autre ester pour les besoins de la synthèse.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc…

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

**Préparation A : 3-(3-(Bromométhyl)-6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoate de méthyle**

*stade a : 3-(6-{[(4-Chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-formyl-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoate de méthyle*

A une solution de 10 g (23 mmol) de 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-vinyl-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoate de méthyle décrit dans la demande EP 864561 dans un mélange de 100 ml de dioxane et 50 ml d'eau, sont ajoutés à température ambiante 2,5 g d'une solution de tétroxyde d'osmium (2,5 % en poids) dans le 2-méthyl-2-propanol, puis 20 g de périodate de sodium. Après agitation une nuit à température ambiante la solution est filtrée, et le filtrat concentré. Le résidu obtenu est repris dans le dichlorométhane lavé à l'eau, et la phase organique est séchée et concentrée, puis purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (60/40) pour conduire au composé attendu.

*stade b : 3-(6-{[(4-Chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-hydroxyméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoate de méthyle*

A une solution de 4 g (9,2 mmol) du produit décrit au stade précédent dans 100 ml de méthanol est ajouté 1 g (2,6 mmol) de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité 30 minutes à température ambiante. Après ajout d'une solution aqueuse saturée de

bicarbonate de sodium, évaporation de la majeure partie du méthanol, le mélange réactionnel est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée et concentrée. Une purification par chromatographie sur gel de silice, en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (50/50) conduit au produit attendu.

<u>stade c</u> : *3-(3-(Bromométhyl)-6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoate de méthyle*

A une solution de 3,10 g (7,1 mmol) du produit décrit au stade précédent dans 50 ml de dichlorométhane, sont ajoutés à température ambiante 2,23 g (8,5 mmol) de triphénylphosphine, puis lentement une solution de 2,83 g (8,5 mmol) de tétrabromocarbone dans 25 ml de dichlorométhane. Après agitation à température ambiante une heure, le solvant est évaporé. Une purification par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20) conduit au produit attendu.

**<u>Préparation B</u> : 3-(3-(3-Bromopropyl)-6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoate de méthyle**

<u>stade a</u> : *3-(7-{[(4-Chlorophényl)sulfonyl]amino}-4-[2-(méthoxycarbonyl)éthyl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)-2-propènoate de tertbutyle*

A une solution de 10 g (20,5 mmol) de 3-(3-bromo-6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoate de méthyle décrit dans la demande EP 864561 dans 250 ml de DMF sont ajoutés 1,25 g (4 mmol) de tri-o-tolylphosphine, 8,5 ml de triéthylamine, 230 mg (1 mmol) d'acétate de palladium, 9 ml d'acrylate de terbutyle. Le mélange réactionnel est agité à 110°C pendant 8 heures. Le solvant est alors évaporé, et une purification par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20) conduit au produit attendu.

<u>stade b</u> : *3-([3-(2-terButoxycarbonyl)éthyl]-6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoate de méthyle*

A une solution de 7,5g (14 mmol) du produit décrit au stade précédent dans 100 ml de méthanol sont ajoutés 0,87 g (3,6 mmol) d'hexahydrate de chlorure de cobalt, puis par portion 1,1 g (2,9 mmol) de borohydrure de sodium. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à température ambiante, puis filtré. Le solvant est évaporé, et le résidu est purifié par une chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20), pour conduire au produit attendu.

*<u>stade c</u> : Acide 3-(7-{[(4-Chlorophényl)sulfonyl]amino}-4-[2-(méthoxycarbonyl) éthyl]-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtalényl)propanoïque*

Une solution de 6,4 g (12 mmol) du produit décrit au stade précédent dans 50 ml d'acide trifluoroacétique est agitée 12 heures à température ambiante. Le solvant est alors évaporé et le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à la saumure, puis séchée et évaporée. Le produit est obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol (98/2).

*<u>stade d</u> : 3-(6-{[(4-Chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-(3-hydroxypropyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoate de méthyle*

A une solution de 2,8 g (5,2 mmol) du produit décrit au stade précédent dans 80 ml de THF à température ambiante sont ajoutés lentement 9 ml d'une solution 1M de $BH_3$/THF dans le THF. Après une nuit d'agitation à température ambiante, 10 ml d'eau sont ajoutés. La majeure partie du solvant est évaporée, et le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est alors lavée à la saumure, séchée et évaporée, pour conduire au produit attendu.

*<u>stade e</u> : 3-(6-{[(4-Chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-(3-bromopropyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoate de méthyle*

Le produit est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A, stade c, à partir du composé décrit au stade précédent.

**<u>Préparation C</u> : 3-(6-{[(4-Chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-({4-[2-(tosyloxy)éthyl] phénoxy}méthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoate de méthyle**

*<u>stade a</u> : 3-(6-{[(4-Chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-[4-(2-hydroxyéthyl) phénoxyméthyl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoate de méthyle*

A une solution de 0,58 g (4,2 mmol) de 2-(4-hydroxyphényl)éthanol dans 100 ml de THF, sont ajoutés 165 mg (4,2 mmol) d'hydrure de sodium (60 % dans l'huile minérale), puis une solution de 1,05 g (2,1 mmol) du produit décrit dans la préparation A dans 50 ml de THF et 1,11 g d'éther couronne $C_{18}$-$_6$. Le mélange réactionnel est porté à reflux une heure. La majeure partie du THF est évaporée, le milieu est hydrolysé, et ramené à pH acide avec de l'acide chlorhydrique 1 N. Après extraction au dichlorométhane, séchage et purification par chromatographie sur gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (50/50), le produit attendu est obtenu.

*<u>stade b</u> : 3-(6-{[(4-Chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-({4-[2-(tosyloxy)éthyl] phénoxy}méthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoate de méthyle*

A une solution de 0,75 g (1,35 mmol) du produit obtenu au stade précédent dans 50 ml de dichlorométhane, sont ajoutés 1 g (5,4 mmol) de chlorure de tosyle puis 0,5 ml de pyridine. Après agitation à température ambiante une nuit, le mélange est lavé à l'acide chlorhydrique 1 N et séché. Après évaporation du solvant et purification par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (60/40), on obtient le produit attendu.

**<u>Préparation D</u> : (2,3-Diméthoxy)(4-pipéridinyl)méthanol**

*<u>stade a</u> : 1-Benzyl-4-pipéridinylcarboxamide*

Un mélange de 20 g (156 mmol) d'isonipecotamide, de 32,4 g (234 mmol) de carbonate de potassium, de 2 g (12 mmol) d'iodure de potassium et de 18,6 ml (156 mmol) de bromure de benzyle dans 400 ml d'acétonitrile est porté à reflux pendant 5 heures. Le solvant est

évaporé et le résidu repris dans un mélange dichlorométhane/eau. Après décantation. extraction au dichlorométhane, lavage des phases organiques à la saumure et séchage. l'évaporation du solvant conduit au produit attendu.

*<u>stade b</u> : 1-Benzyl-4-pipéridylcarbonitrile*

A un mélange de 83 ml (890 mmol) d'oxychlorure de phosphore et de 17 g (290 mmol) de chlorure de sodium sont ajoutés par portion 26 g (119 mmol) du produit décrit au stade précédent. Le mélange est chauffé à reflux une heure. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur 75 ml d'ammoniaque concentrée. Après extraction au dichlorométhane, lavage de la phase organique à l'eau, et séchage, l'évaporation du solvant conduit au produit attendu.

*<u>stade c</u> : 1-Benzyl-4-pipéridylcarbaldéhyde*

A une solution de 22 g (110 mmol) du produit décrit au stade précédent dans 500 ml de THF sont ajoutés, à 0°C, 120 ml d'une solution 1M de diisobutylaluminium hydride dans l'hexane. Le mélange est agité à température ambiante 2 heures. Après hydrolyse avec une solution d'acide chlorhydrique 10 %, le mélange est neutralisé avec une solution aqueuse de soude concentrée. Après extraction à l'éther diéthylique, séchage, évaporation du solvant, une purification par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50) conduit au produit attendu.

*<u>stade d</u> : (1-Benzyl-4-pipéridyl)(2,3-diméthoxyphényl)méthanol*

A une solution de 7,07 g (51 mmol) de veratrole dans 150 ml de THF à 0°C sont ajoutés 32,5 ml d'une solution 1,6 M de n-butyllithium dans l'hexane. Après agitation 2 heures à 0°C, le mélange réactionnel est refroidi à –78°C, et une solution de 8,6 g (42 mmol) du produit décrit au stade précédent dans 200 ml de THF est ajoutée. L'agitation est poursuivie une heure à –78°C. Après retour à température ambiante, le milieu est hydrolysé à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, séché et concentré. Une purification par

chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant de l'acétate d'éthyle conduit au produit attendu.

*<u>stade e</u> : (2,3-Diméthoxyphényl)(4-pipéridyl)méthanol*

Un mélange de 7,5 g (22 mmol) du produit décrit au stade précédent, 1,5 g de palladium sur charbon (10 %) et 5,5 g (87 mmol) de formiate d'ammonium dans 150 ml de méthanol et 30 ml d'eau est porté à reflux une heure. Après retour à température ambiante et filtration, le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans le dichlorométhane, et traité à la soude 2 N jusqu'à pH = 10. Après extraction au dichlorométhane, séchage et évaporation du solvant est obtenu le produit attendu.

**<u>Préparation E</u> : 2-(4-Méthyl-1-pipérazinyl)phénol**

*<u>stade a</u> : 4-(2-Hydroxyphényl)-1-pipérazinylcarboxylate d'éthyle*

A une solution de 18 g (100 mmol) de 2-(1-pipérazinyl)phénol dans 250 ml de dichlorométhane sont ajoutés 15 ml (156 mmol) de chloroformiate d'éthyle. Après agitation à température ambiante pendant une heure, le milieu est hydrolysé, puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 1 N et séchée. Après concentration le résidu obtenu est recristallisé dans l'éther pour conduire au produit attendu.

*<u>stade b</u> : 4-[2-(Tosyloxy)phényl]-1-pipérazinylcarboxylate d'éthyle*

A une solution de 23 g (91 mmol) du produit décrit au stade précédent, dans 100 ml de dichlorométhane, sont ajoutés à température ambiante 25 g (130 mmol) de chlorure de paratoluènesulfonyle et 20 ml de triéthylamine. Après agitation 72 heures à température ambiante, le solvant est évaporé. Une chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle/cyclohexane (30/70) conduit au produit attendu.

*<u>stade c</u> : [2-(4-Méthyl-1-pipérazinyl)phénol]-4-toluène sulfonate*

A une solution de 23,2 g (57 mmol) du produit décrit au stade précédent dans 100 ml de THF sont ajoutés à 0°C 3 g (79 mmol) d'hydrure double d'aluminium et de lithium. Le mélange est agité 2 heures à température ambiante puis hydrolysé. Après concentration et extraction au dichlorométhane, la phase organique est séchée et concentrée pour conduire au composé attendu.

*stade d : 2-(4-Méthyl-1-pipérazinyl)phénol*

Un mélange de 18 g (52 mmol) du produit décrit au stade précédent et de 44 g (785 mmol) de potasse dans 400 ml d'éthanol est porté à reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, le pH est ajusté à 7 par l'acide chlorhydrique 1 N. Après concentration, le milieu est extrait au dichlorométhane, et la phase organique est séchée puis concentrée pour conduire au produit attendu.

**Préparation F : 4-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-phénol**

Le produit est obtenu selon le procédé décrit dans la préaparation E, en remplaçant dans le stade a, le 2-(1-pipérazinyl)phénol par le 4-(1-pipérazinyl) phénol

**EXEMPLE 1 : Acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{2-[4-(4-fluorobenzoyl) -1-pipéridinyl]éthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoïque**

*Stade a : 3-(6-{[(4-Chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoate de méthyle*

A une solution de 3,5 g (5,7 mmol) de 3-[6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-(2-{[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy}éthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl]propanoate de méthyle décrit dans la demande EP 864561, dans 100 ml de DMF, sont ajoutés 6,5 g (17,3 mmol) de tosylate de 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine, et 2,4 g (17,3 mmol) de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant une heure, puis concentré. Le résidu est repris dans le dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase organique est séchée et

concentrée puis purifiée par chromatographie sur gel de silice, en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (98/2/0,2), pour conduire au composé attendu.

*Stade b : Acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoïque*

Une solution de 2,2 g (3,5 mmol) du produit décrit au stade précédent est portée à reflux pendant deux heures, en présence de 3,5 ml de soude 2 N. Le milieu réactionnel est filtré et le filtrat concentré. 100 ml d'eau sont ajoutés et le pH est amené à 5 à l'aide d'acide acétique. Le précipité formé est alors filtré et recristallisé dans le dichlorométhane pour conduire au composé du titre.

Point de fusion : 210 °C

Microanalyse élémentaire :

| | C % | H % | N % | S % |
|---|---|---|---|---|
| Calculé : | 63,20 | 5,79 | 4,47 | 5,11 |
| Trouvé : | 62,89 | 5,87 | 4,46 | 4,82 |

**EXEMPLE 2 : Acide 3-[6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-(2-{4-[(2,3-diméthoxyphényl)(hydroxy)méthyl]-1-pipéridinyl}éthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl]propanoïque**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant au stade a le tosylate de 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine par le composé décrit dans la préparation D.

Microanalyse élémentaire :

| | C % | H % | N % | S % |
|---|---|---|---|---|
| Calculé : | 62,63 | 6,46 | 4,17 | 4,78 |
| Trouvé : | 62,13 | 7,00 | 4,17 | 4,64 |

**EXEMPLE 3 : Acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-pipéridinyl]éthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoïque**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant au stade a le tosylate de 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine par le chlorhydrate de 6-fluoro-3-pipéridin-4-yl-benzo[d]isoxazole.

Point de fusion : 125 °C

Microanalyse élémentaire :

| | C % | H % | N % | S % |
|---|---|---|---|---|
| Calculé : | 61,92 | 5,51 | 6,56 | 5,01 |
| Trouvé : | 61,33 | 5,45 | 6,36 | 4,91 |

**EXEMPLE 4 : Acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipéridinyl]éthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoïque**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant au stade a le tosylate de 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine par le chlorhydrate de 6-fluoro-3-pipéridin-4-yl-benso[d]isothiazole.

Point de fusion : 232 °C

Microanalyse élémentaire :

| | C % | H % | N % | S % |
|---|---|---|---|---|
| Calculé : | 60,40 | 5,38 | 6,40 | 9,77 |
| Trouvé : | 60,17 | 5,36 | 6,39 | 9,50 |

**EXEMPLE 5 : Acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipérazinyl]éthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoïque**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant au stade a le tosylate de 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine par le chlorhydrate de 3-pipérazin-1-yl-benso[d]isothiazole.

**EXEMPLE 6 : Acide 3-(3-(2-{4-[bis(4-fluorophényl)méthylène]-1-pipéridinyl}éthyl)-6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoïque**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant au stade a le tosylate de 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine par la bis(4-fluorophényl)méthylènepipéridine.

Point de fusion : 242 °C

Microanalyse élémentaire :

| | C % | H % | N % | S % |
|---|---|---|---|---|
| Calculé : | 66,42 | 5,57 | 3,97 | 4,55 |
| Trouvé : | 66,27 | 5,52 | 4,05 | 4,32 |

**EXEMPLE 7 : Acide 3-[6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-(2-{3-[2-(4-fluorophényl)-2-oxoéthyl]-1-pyrrolidinyl}éthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoïque**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant au stade a le tosylate de 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine par le chlorhydrate de 1-(4-fluorophényl)-2-pyrrolidin-3-yl-éthanone.

Point de fusion : 143 °C

Microanalyse élémentaire :

| | C % | H % | N % | S % |
|---|---|---|---|---|
| Calculé : | 63,20 | 5,79 | 4,47 | 5,11 |
| Trouvé : | 63,79 | 5,79 | 4,52 | 4,99 |

**EXEMPLE 8 : Acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-2-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-pipéridinyl]éthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoïque**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le 3-[6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-(2-{[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy}éthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl]propanoate de méthyle par le 3-[6-{[(4-chlorophényl) sulfonyl]amino}-2-(2-{[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy}éthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl] propanoate de méthyle décrit dans la demande EP 864561.

Point de fusion : 223 °C

Microanalyse élémentaire :

| | C % | H % | N % | S % |
|---|---|---|---|---|
| Calculé : | 63,20 | 5,79 | 4,47 | 5,11 |
| Trouvé : | 63,14 | 5,80 | 4,56 | 5,17 |

**EXEMPLE 9 : Acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{[4-(4-fluorobenzoyl) -1-pipéridinyl]méthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl) propanoïque**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le 3-[6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-(2-{[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy}éthyl)-5,6,7,8 -tétrahydro-1-naphtalényl]propanoate de méthyle par le produit décrit dans la préparation A.

Point de fusion : 147 °C

Microanalyse élémentaire :

| | C % | H % | N % | S % |
|---|---|---|---|---|
| Calculé : | 62,69 | 5,59 | 4,59 | 5,23 |
| Trouvé : | 62,99 | 5,49 | 4,48 | 5,17 |

**EXEMPLE 10 : Acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{3-[4-(4-fluoro-benzoyl)-1-pipéridinyl]propyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl) propanoïque**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le 3-[6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-(2-{[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy}éthyl)-5,6,7,8 -tétrahydro-1-naphtalényl]propanoate de méthyle par le produit décrit dans la préparation B.

Point de fusion : 118 °C

Microanalyse élémentaire :

| | C % | H % | N % | S % |
|---|---|---|---|---|
| Calculé : | 63,69 | 5,97 | 4,37 | 5,00 |
| Trouvé : | 63,55 | 6,02 | 4,37 | 4,98 |

**EXEMPLE 11 : Acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{3-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-pipérazinyl]propyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoïque**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le 3-[6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-(2-{[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy}éthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl]propanoate de méthyle par le produit décrit dans la préparation B, et le tosylate de 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine par la (4-fluorophényl)pipérazine

Microanalyse élémentaire :

| | C % | H % | N % |
|---|---|---|---|
| Calculé : | 59,07 | 5,89 | 6,46 |
| Trouvé : | 59,10 | 5,83 | 6,34 |

**EXEMPLE 12 : Acide 3-{6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-[(4-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-pipéridinyl]éthyl}phénoxy)méthyl]-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl}propanoïque**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant le 3-[6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-(2-{[(4-méthylphényl)sulfonyl]oxy}éthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl]propanoate de méthyle par le produit décrit dans la préparation C.

Point de fusion : 196 °C

Microanalyse élémentaire :

| | C % | H % | N % | S % |
|---|---|---|---|---|
| Calculé : | 62,52 | 5,77 | 3,82 | 4,37 |
| Trouvé : | 64,89 | 6,29 | 3,84 | 4,34 |

**EXEMPLE 13 : Acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phénoxy]méthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl) propanoïque**

*Stade a : 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl) phénoxy]méthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoate de méthyle*

Un mélange de 1,30 g (2,6 mmol) du produit décrit dans la préparation A, de 0,5 g (2,6 mmol) du produit décrit dans la préparation E, de 200 mg (5,2 mmol) d'hydrure de sodium (60% dans l'huile), et de 670 mg d'éther couronne $C_{18\text{-}6}$ est porté à reflux pendant deux heures. Après refroidissement, 2 ml d'acide acétique sont ajoutés et le milieu réactionnel est concentré. Le résidu est repris dans le dichlorométhane, et lavé à l'eau. La phase organique est séchée, concentrée et purifiée par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (95/5/0,5) pour conduire au produit attendu.

*Stade b : Acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)phénoxy]méthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl) propanoïque*

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade b l'exemple 1 utilisant comme produit de départ le composé décrit au stade précédent.

Point de fusion : 122 °C

Microanalyse élémentaire :

| | C % | H % | N % | S % |
|---|---|---|---|---|
| Calculé : | 62,25 | 6,07 | 7,02 | 5,36 |
| Trouvé : | 61,52 | 6,09 | 6,84 | 5,22 |

**EXEMPLE 14 : Acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{[4-(4-méthyl-1-pipérazinyl) phénoxy] méthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl) propanoïque**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 13 en remplaçant dans le stade a le produit décrit dans la préparation E par le produit décrit dans la préparation F.

Point de fusion : 148°C

Microanalyse élémentaire :

| | C % | H % | N % | S % |
|---|---|---|---|---|
| Calculé : | 62,25 | 6,07 | 7,02 | 5,36 |
| Trouvé : | 61,94 | 6,36 | 6,66 | 5,11 |

**EXEMPLE 15 : Acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzo[b] thiophen -3-yl)-1-pipéridinyl]éthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoïque**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant au stade a le tosylate de 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine par le chlorhydrate de 4-(6-fluoro-benzo[b]thiophen-3-yl)-pipéridine.

Point de fusion : 140°C

Microanalyse élémentaire :

| | C % | H % | N % | S % |
|---|---|---|---|---|
| Calculé : | 62,32 | 5,54 | 4,28 | 9,79 |
| Trouvé : | 62,01 | 5,36 | 4,28 | 9,80 |

**EXEMPLE 16 : Acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl] amino}-3-{2-[4-(6-fluoro-1H-indazol-3-yl)-1-pipéridinyl]éthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl) propanoïque**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en remplaçant au stade a le tosylate de 4-(4-fluorobenzoyl)pipéridine par le dichlohydrate de 6-fluoro-3-pipéridin-4-yl-1*H*-indazole.

Point de fusion : 142°C

Microanalyse élémentaire :

| | C % | H % | N % | S % |
|---|---|---|---|---|
| Calculé : | 62,01 | 5,68 | 8,77 | 5,02 |
| Trouvé : | 61,98 | 5,74 | 8,70 | 4,83 |

# ETUDE PHARMACOLOGIQUE

## EXEMPLE A : Agrégation plaquettaire chez l'homme

Le sang veineux est obtenu de volontaires humains n'ayant pas pris de l'aspirine pendant au moins 14 jours précédent l'expérience. Le sang est prélevé sur citrate de sodium (0.109 M) (1 vol. de citrate sur 9 vol. de sang). Le plasma riche en plaquettes (PRP) est obtenu après centrifugation (20°C) à 200 g pendant 10 minutes. Le nombre de plaquettes est en moyenne de 250000 PL/$mm^3$. Le PRP est conservé à la température de la pièce jusqu'au moment du test et est utilisé dans les 2 heures qui suivent le prélèvement. L'agoniste $TXA_2$, le U46619 est utilisé à la concentration de 1 µM et la 5-hydroxytryptamine à la concentration de 10 µM, ce dernier en présence d'adénosine diphosphate à 0.3 µM et d'adrénaline à 1 µM.

Les composés de l'invention inhibent l'agrégation plaquettaire induite par l'agoniste $TXA_2$ ainsi que celle produite par la 5-hydroxytryptamine. A titre d'exemple les $IC_{50}$ du composé de l'exemple 4 sont de 170 nM et de 230 nM respectivement sur les deux cibles. Les valeurs indiquent que les composés de l'invention sont de puissants anti-agrégants plaquettaires agissant de façon balancée sur les deux voies d'activation, celle du $TXA_2$ et celle de la sérotonine.

## EXEMPLE B : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg :

Composé de l'exemple 4 ..... 5 g

Hydroxypropylméthylcellulose ..... 2 g

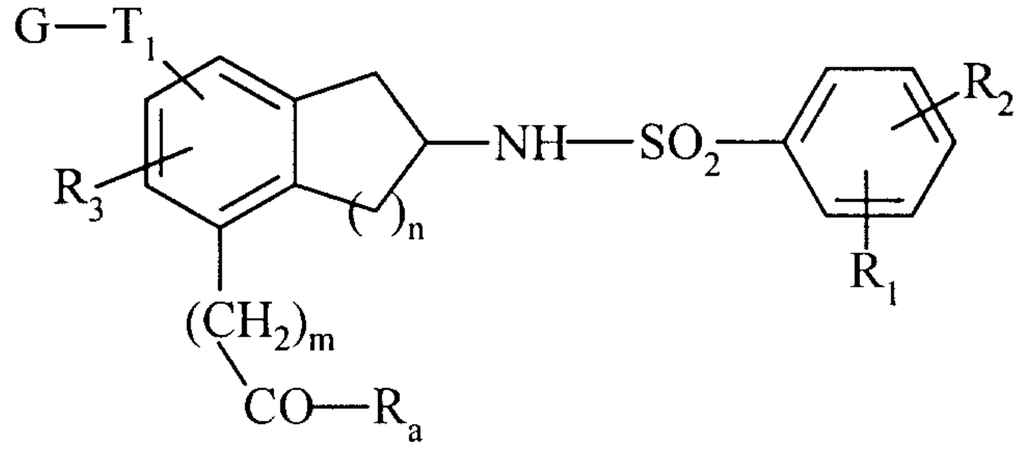
Amidon de blé ..... 10 g

Lactose ..... 100 g

Stéarate de magnésium ..... 3 g

Les réalisations de l'invention, au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme suit:

1. Composés de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

n est un entier compris inclusivement entre 1 et 3,

m est un entier compris inclusivement entre 0 et 6,

$R_a$ représente un groupement hydroxy, alkoxy en $C_1$-$C_6$ linéaire ou ramifié, aryloxy ou arylalkyloxy,

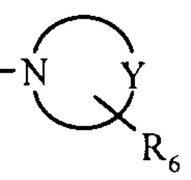
$R_1$ et $R_2$ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement alkyle, alkoxy en $C_1$-$C_6$ linéaire ou ramifié, hydroxy ou perhalogénoalkyle en $C_1$-$C_6$ linéaire ou ramifié,

$R_3$ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, arylalkyle, cycloalkylalkyle, aryle ou cycloalkyle,

$T_1$ représente un groupement alkylène, O-alkylène, alkylène-O- ou alkylène-O-alkylène dans lequel les groupements alkylène comportent chacun 1 à 3 atomes de carbone,

G représente un groupement $G_1$- ou $G_1$-$T_2$-A-, dans lesquels :
A représente un groupement aryle,

$T_2$ représente une liaison ou un groupement alkylène, -O-alkylène, alkylène-O- ou alkylène-O-alkylène dans lequel les groupements alkylène comportent chacun 1 à 3 atomes de carbone,

$G_1$ représente un groupement $-NR_4R_5$ dans lequel $R_4$ et $R_5$ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, cycloalkyle, aryle éventuellement substitué, arylalkyle éventuellement substitué, cycloalkylalkyle, hétéroaryle éventuellement substitué ou hétéroarylalkyle éventuellement substitué, ou bien $G_1$ représente un groupement hétérocycloalkyle de formule  ayant 5 à 7 chaînons,

dans laquelle Y représente un atome d'azote ou d'oxygène, ou un groupement CH ou $CH_2$ et $R_6$ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle éventuellement substitué, aryalkyle éventuellement substitué, arylcarbonyle éventuellement substitué, arylcarbonylalkyle éventuellement substitué, diarylalkyle éventuellement substitué, diarylalkényle éventuellement substitué, (aryl)(hydroxy)alkyle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué, hétéroarylalkyle éventuellement substitué, hétéroarylcarbonyle éventuellement substitué ou hétéroarylcarbonylalkyle éventuellement substitué,

étant entendu que :

- le terme "alkyle" désigne une chaîne de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
- le terme "alkényle" désigne une chaîne de 2 à 6 atomes de carbone contenant de 1 à 3 doubles liaisons,
- le terme "alkylène" désigne un groupement bivalent linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone, sauf précision contraire,
- le terme "cycloalkyle" désigne un groupement cyclique saturé contenant de 3 à 8 atomes de carbone,
- le terme "aryle" désigne un groupement phényle ou naphtyle,
- le terme "hétéroaryle" désigne un groupement mono ou bicyclique de 4 à 11 chaînons, insaturé ou partiellement saturé, et contenant de 1 à 5 hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par les atomes d'azote, d'oxygène et de soufre,

- les termes "diarylalkyle" et "diarylalkényle" désignent respectivement des groupements alkyle et alkényle tels que définis précédemment, substitués par deux groupements aryles, identiques ou différents, tels que définis précédemment,
- le terme "substitué" associé aux expressions aryle, arylalkyle, arylcarbonyle, arylcarbonylalkyle, diarylalkyle, diarylalkényle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, hétéroarylcarbonyle et hétéroarylcarbonylalkyle signifie que ces groupements sont substitués sur la partie aromatique par un ou plusieurs atomes ou groupements choisis dans le groupe constitué par les atomes d'halogène et les groupements alkyle, alkoxy en $C_1$-$C_6$ linéaire ou ramifié, hydroxy, cyano, nitro, et amino, le groupement amino étant éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle, et les groupements hétéroaryle et hétéroarylalkyle étant éventuellement substitués en outre par un groupement oxo.

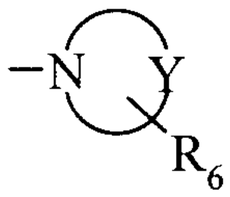
leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

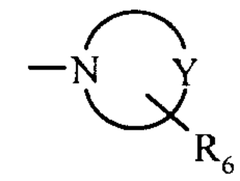
2. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que n vaut 2, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce m vaut 2, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce $R_3$ représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce $R_a$ représente un groupement hydroxy, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

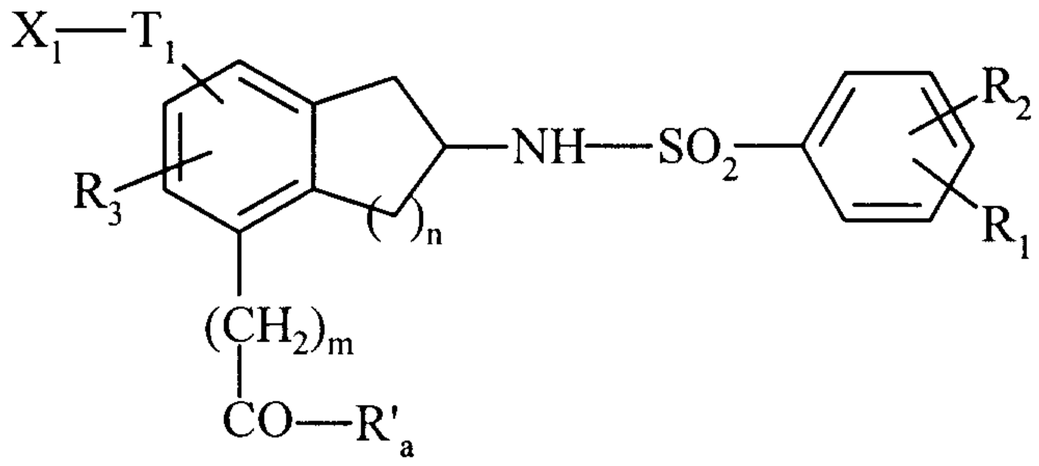
6. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce $G_1$ représente un groupement hétéroycloalkyle de formule  telle que définie dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce n et m valent chacun 2, $R_a$ représente un groupement hydroxy, $R_2$ et $R_3$ représentent chacun un atome d'hydrogène, $R_1$ représente un atome d'halogène, et $G_1$ représente un groupement hétérocycloalkyle de formule  dans laquelle Y représente un atome d'azote ou un groupement -CH ou $CH_2$, et $R_6$ représente un groupement alkyle, arylcarbonyle, arylcarbonylalkyle, diarylalkényle, (aryl)(hydroxy)alkyle, aryle, ou hétéroaryle, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8. L'acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-pipéridinyl]éthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoïque.

9. L'acide 3-(6-{[(4-chlorophényl)sulfonyl]amino}-3-{[2-(4-méthyl-1-pipérazinyl)-phénoxy]méthyl}-5,6,7,8-tétrahydro-1-naphtalényl)propanoïque.

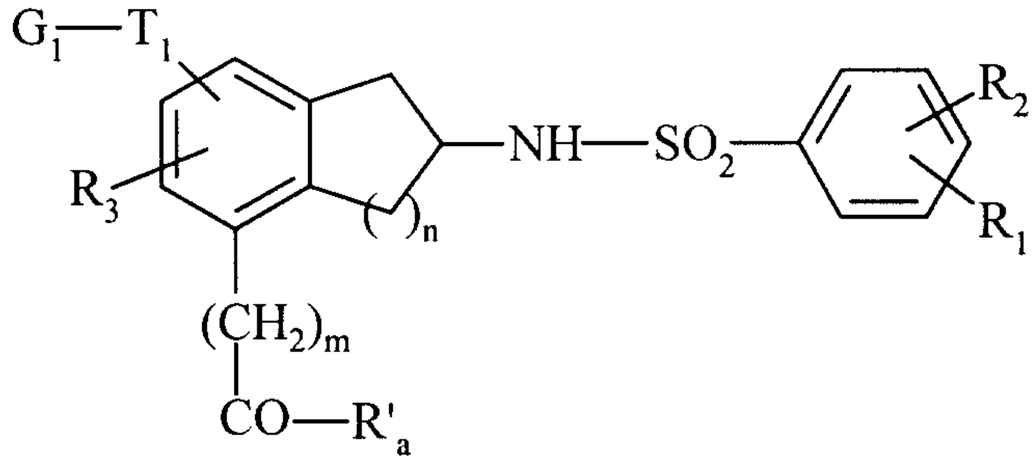
10. Procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on opère au départ d'un composé de formule (II) :



(II)

dans laquelle n, m, $R_1$, $R_2$, $R_3$ et $T_1$ sont tels que définis dans la revendication 1, $R'_a$ représente un groupement alkoxy en $C_1$-$C_6$ linéaire ou ramifié, et $X_1$ représente un groupe partant,

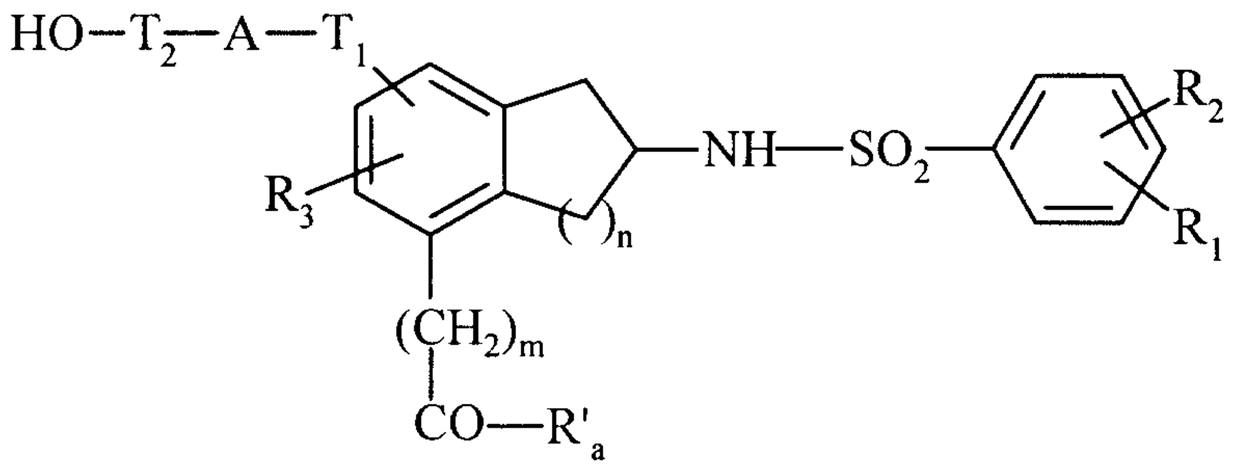
– qui, lorsque l'on souhaite obtenir un composé de formule (I) dans laquelle G représente un groupement $G_1$ tel que défini dans la revendication 1, est traité en milieu basique par un composé de formule $G_1H$, dans laquelle $G_1$ est tel que défini dans la revendication 1, pour conduire à un composé de formule (I/a) :



(I/a)

dans laquelle m, n, $R'_a$, $R_1$, $R_2$, $R_3$, $T_1$ et $G_1$ sont tels que définis dans la revendication 1,

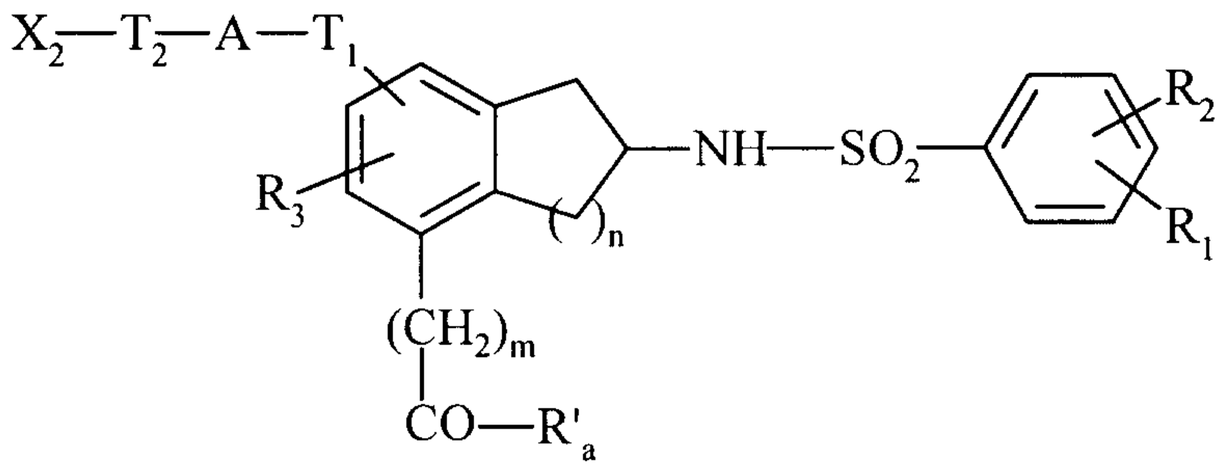
– ou bien, lorsque l'on souhaite obtenir un composé de formule (I) dans laquelle G représente un groupement $G_1$-$T_2$-A- tel que défini dans la revendication 1, qui est traité en milieu basique par un composé de formule HO-$T_2$-A-$G_R$ dans laquelle $T_2$ et A sont tels que définis dans la revendication 1 et $G_R$ représente un groupement réactif choisi de façon à ce qu'il puisse réaliser la substitution nucléophile du groupe partant $X_1$ présent sur le substrat, pour conduire à un composé de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle m, n, $R'_a$, $R_1$, $R_2$, $R_3$, $T_1$, A et $T_2$, sont tels que définis précédemment,

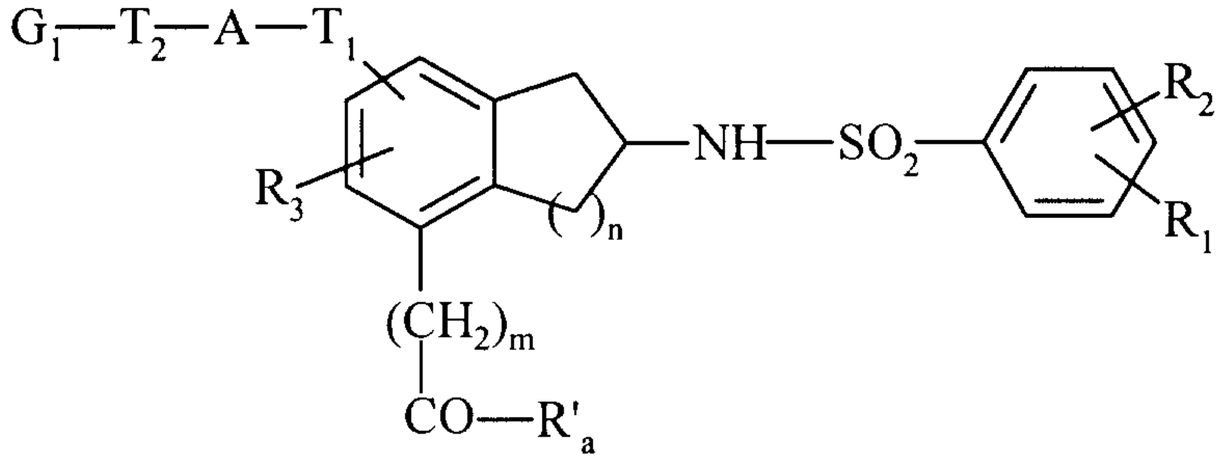
dont on transforme le groupement hydroxyle en groupe partant ou en atome d'halogène, pour conduire à un composé de formule (V) :



(V)

dans laquelle m, n, R'$_a$, $R_1$, $R_2$, $R_3$, $T_1$, A et $T_2$ sont tels que définis précédemment et $X_2$ représente un groupe partant,

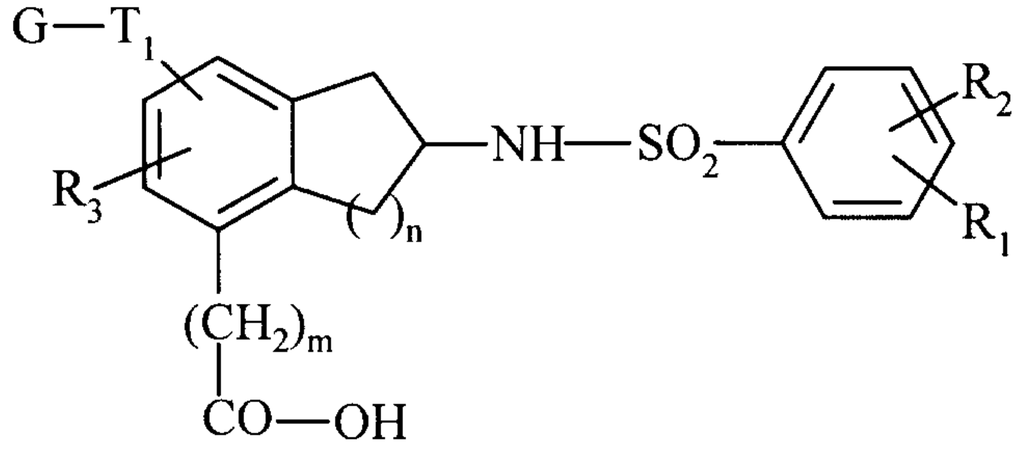
composé de formule (V) qui est traité en milieu basique par un composé de formule $G_1H$, $G_1$ étant tel que défini dans la revendication 1, pour conduire à un composé de formule (I/b) :



(I/b)

dans laquelle m, n, R'$_a$, $R_1$, $R_2$, $R_3$, $T_1$, $T_2$, A, et $G_1$ sont tels que définis précédemment,

les composés de formules (I/a) et (I/b) étant éventuellement soumis à une hydrolyse de la fonction ester, en milieu basique ou acide selon les groupements réactifs présents sur la molécule, pour conduire à un composé de formule (I/c) :



(I/c)

dans laquelle m, n, $R_1$, $R_2$, $R_3$ et $T_1$ sont tels que définis précédemment, et G est tel que défini dans la revendication 1,

les composés de formules (Ia), (I/b) et (I/c) formant l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie le cas échéant, dont on sépare éventuellement les stéréoisomères et que

l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, la fonction ester carboxylique -CO-R'$_a$ est éventuellement hydrolysée en acide correspondant, ce dernier étant à nouveau transformé, le cas échéant, en un autre ester.

11. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 en association avec au moins un excipient ou véhicule inerte, non toxique et pharmaceutiquement acceptable.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle est destinée à être utilisée comme antagoniste des récepteurs du $TXA_2$ et des récepteurs 5-$HT_2$.

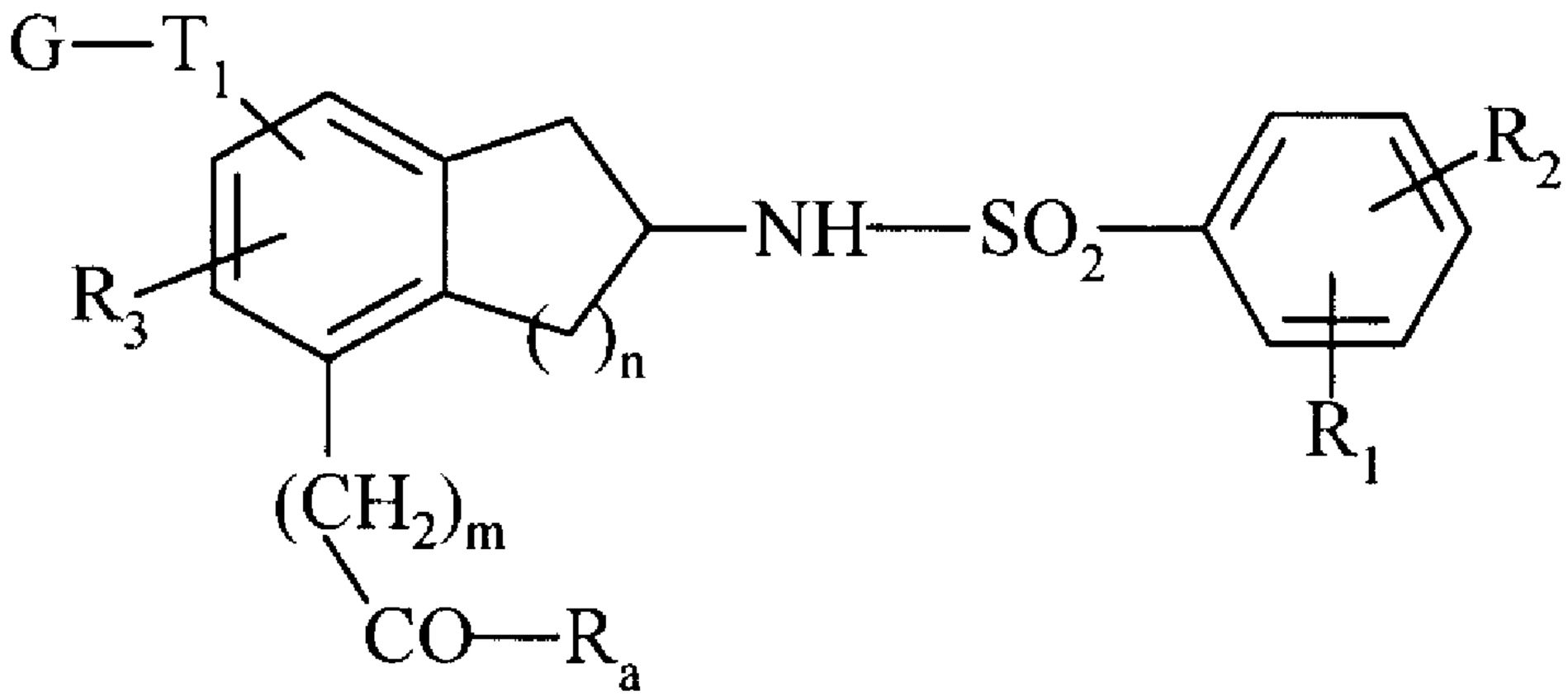
13. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement des maladies cardiovasculaires athéro-thrombotiques, de l'asthme, des brochospasmes, de la migraine ou des maladies veineuses.

14. Composition selon la revendication 13, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement de l'infarctus du myocarde, de l'angine de poitrine, des accidents vasculaires cérébraux ou de la maladie de Raynaud.

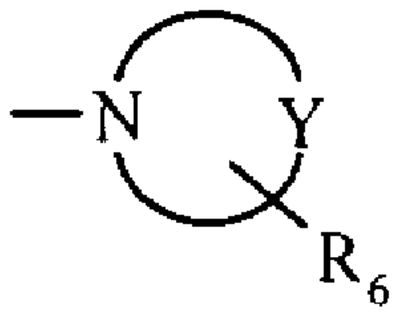
15. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la fabrication d'un médicament utile comme antagoniste des récepteurs du $TXA_2$ et des récepteurs 5-$HT_2$.

16. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la fabrication d'un médicament utile dans le traitement des maladies cardiovasculaires athéro-thrombotiques, de l'asthme, des brochospasmes, de la migraine ou des maladies veineuses.

17. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la fabrication d'un médicament utile dans le traitement de l'infarctus du myocarde, de l'angine de poitrine, des accidents vasculaires cérébraux ou de la maladie de Raynaud.




(I)




(II)