PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

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

(51) Classification internationale des brevets 7 :
C07C 257/18, C07D 213/40, A61K 31/17, 31/18, A61P 7/00, C07C 275/26, 275/24, 311/27, 311/13, 311/04, 279/16, C07D 213/34, 215/22, 215/08, 277/26, 277/24, A61K 31/44, 31/425, C07C 311/35, C07D 213/79, 277/28

A1

(11) Numéro de publication internationale: WO 00/66545

(43) Date de publication internationale: 9 novembre 2000 (09.11.00)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/01087

(22) Date de dépôt international: 25 avril 2000 (25.04.00)

(30) Données relatives à la priorité:
99/05632 4 mai 1999 (04.05.99) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US)*: SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement)*: ALCOUFFE, Chantal [FR/FR]; 15, avenue du Bois Tardieu, F-92140 Clamart (FR). BELLEVERGUE, Patrice [FR/FR]; 38, rue Chevert, F-75007 Paris (FR). DELLAC, Geneviève [FR/FR]; 154, rue Lavoisier, F-91420 Morangis (FR). LATHAM, Christopher [GB/FR]; 4, rue de Châtillon, F-75014 Paris (FR). LASSALLE, Gilbert [FR/FR]; 132-134, avenue Jean Jaurès, F-92140 Clamart (FR). MALLART, Sergio [FR/FR]; 17 ter avenue du Maréchal Joffre, F-91400 Orsay (FR). MARTIN, Valérie [FR/FR]; 3, promenade du Parc, F-94800 Villejuif (FR). MASSON, Christine [FR/FR]; 29, rue Alfred Nomblot, F-92430 Bourg La Reine (FR). MCCORT, Gary [FR/FR]; 5, rue Du Pont des Loges, F-75007 Paris (FR).

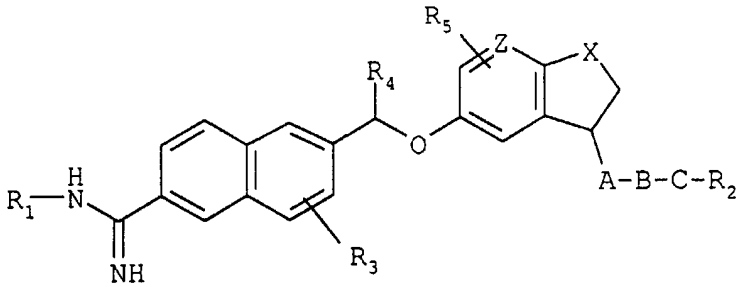
(74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: 6-[[(ARYL AND HETEROARYL)OXY] METHYL]NAPHTHALENE -2-CARBOXIMIDAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

(54) Titre: DERIVES DE 6-[[(ARYL ET HETEROARYL) OXY]METHYL] N APHTALENE-2- CARBOXIMIDAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract

The invention concerns compounds of general formula (I) wherein: R_1 represents either a hydrogen atom, or an amino group, or a C_1-C_4 alkyl group, or a C_1-C_6 alkoxycarbonyl group, or a -OH group; R_2 represents either a C_1-C_6 alkyl group, or a phenyl or benzyl group, or a $-CH_2Q$ group, wherein Q is a heterocyclic group; R_3 and R_5 represent independently of each other for example either a hydrogen atom, or a C_1-C_4 alkyl group, or a -COOH group; R_4 represents either a hydrogen atom, or a C_1-C_4 alkyl group, or a $-(CH_2)_p-COOR_8$ group; Z represents either a -CH- group, or a nitrogen atom. The invention also concerns the methods of preparation and therapeutic use of said compounds.

(57) Abrégé

La présente invention a pour objet des composés de formule générale (I) dans laquelle, R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe amino, soit un groupe (C_1–C_4)alkyle, soit un groupe (C_1–C_6)alcoxycarbonyle, soit un groupe –OH, R_2 représente soit un groupe (C_1–C_6)alkyle, soit un groupe phényl ou benzyle, soit un groupe $-CH_2Q$, où Q est un groupe hétérocyclique, R_3 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre par exemple soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1–C_4)alkyle, soit un groupe –COOH,R_4 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1–C_4)alkyle, soit un groupe $-(CH_2)_p-COOR_8$, Z représente soit un groupe –CH–, soit un atome d'azote. Procédés de préparation et application en thérapeutique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

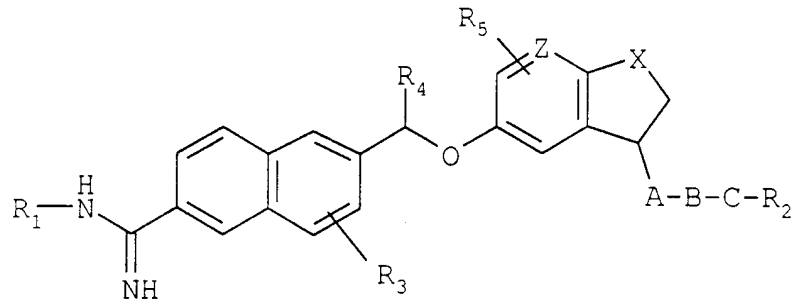
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

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

DERIVES DE 6-[[(ARYL ET HETEROARYL)OXY]METHYL]NAPHTALENE-2-CARBOXIMIDAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet des dérivés de 6-(aryl ou hétéroaryl)oxyméthylnaphtalène-2-carboximidamide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

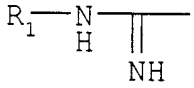
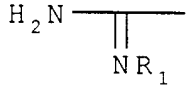
Les composés de l'invention répondent à la formule (I)



(I)

dans laquelle,

R_1 représente
soit un atome d'hydrogène,
soit un groupe amino,
soit un groupe (C_1-C_4)alkyle,
soit un groupe (C_1-C_6)alcoxycarbonyle,
soit un groupe -OH,

Le groupe  peut exister sous sa forme tautomère  ,

R_2 représente
soit un groupe (C_1-C_6)alkyle pouvant être substitué par 1 à 3 atomes de fluor,
soit un groupe cyclohexylméthyle,
soit un groupe 2,3-dihydro-1,4-benzodiox-7-ylméthyle,
soit un groupe benzo-1,3-dioxolan-6-ylméthyle,
soit un groupe phényle, benzyle ou phényléthyle pouvant être substitué sur le groupe phényle par un à trois groupes

choisis indépendamment parmi un groupe $-N(CH_3)_2$, un groupe trifluorométhoxy, un groupe méthylthio, un groupe (C_1-C_4)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe amino, un groupe nitro, un groupe (C_1-C_4)alkyle, un groupe trifluorométhoxy, un atome d'halogène, un groupe $-SO_2CH_3$, un groupe hydroxyle ou un groupe $-COOR_8$ ou $-OCH_2CO_2R_8$, où R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,

soit un groupe $-CH_2Q$, où Q est un groupe hétérocyclique pouvant être substitué par un groupe choisi parmi un groupe $-N(CH_3)_2$, un groupe trifluorométhoxy, un groupe (C_1-C_4)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe amino, un groupe nitro, un groupe (C_1-C_4)alkyle, un groupe trifluorométhoxy, un atome d'halogène, un groupe $-SO_2CH_3$, un groupe hydroxyle ou un groupe $-COOR_8$ ou $-OCH_2CO_2R_8$, où R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,

R_3 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre

soit un atome d'hydrogène, ou de fluor,

soit un groupe (C_1-C_4)alkyle,

soit un groupe $-COOH$,

soit un groupe hydroxyle,

soit un groupe $-N(CH_3)_2$,

soit un groupe $-Y-CH_2CO_2H$, où Y représente un atome d'oxygène ou d'azote,

R_4 représente

soit un atome d'hydrogène,

soit un groupe (C_1-C_4)alkyle,

soit un groupe $-(CH_2)_p-COOR_8$, où p est égal à 0, 1 ou 2 et R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,

X représente

soit un groupe $-(CH_2)_m-$, où m est égal à 0, 1 ou 2,

soit un groupe $-CR_6R_7-CH_2-$ ou un groupe $-CH_2-CR_6R_7-$, où R_6 et R_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,

soit un groupe $-NH-CO-$ ou $-CO-NH-$,

soit un groupe $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-N(CH_3)-CH_2-$,

$-CH_2-N(CH_3)-$, $-N(CH_2CH_3)-CH_2-$ ou $-CH_2-N(CH_2CH_3)$,

soit un groupe $-N(-\overset{W}{\overset{\|}{C}}-CH_3)-CH_2-$, où W représente un atome d'oxygène ou un groupe NH,

Z représente

soit un groupe -CH-,

soit un atome d'azote,

et -A-B-C- représente

soit un groupe -NH-CO-NH-,

soit un groupe -NH-C(NH)-NH-,

soit un groupe $-(CH_2)_n-CO-NH-$, où n est égal à 0 ou 1,

soit un groupe $-(CH_2)_q-NR_8-SO_2-$, où q est égal à 0, 1 ou 2, et R_8 représente, comme précédemment, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,

soit un groupe $-(CH_2)_q-NH-CO-$, où q est égal à 0 ou 1,

soit un groupe $-CH_2-NH-CO-NH-$.

Dans le cadre de la présente invention les termes ci-après ont les significations suivantes :

- un groupe alkyle est une chaîne hydrocarbonée, saturée, linéaire ou ramifiée,
- un groupe hétérocyclique est une chaîne hydrocarbonée comportant un cycle à 5 ou 6 chaînons, comprenant 1 ou deux hétéroatomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, ce cycle étant aromatique ou non, choisi parmi le groupe pyridyle, pyrimidine, thiazolyle, imidazolyle, pyrrolyle, oxazolyle, thiényle, furyle ou pyrazine ou leurs isomères.

Dans le cadre de la présente invention, les atomes d'halogène sont préférentiellement le chlore et le fluor.

Les composés de l'invention peuvent comporter un ou plusieurs carbones asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

Les composés de l'invention peuvent se présenter sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, qui font également partie de l'invention.

Les composés préférés dans le cadre de la présente invention sont ceux pour lesquels

R_1 représente
soit un atome d'hydrogène,
soit un groupe (C_1-C_6)alcoxycarbonyle,
soit un groupe -OH,

R_2 représente
soit un groupe (C_1-C_6)alkyle pouvant être substitué par un groupe trifluorométhyle,
soit un groupe cyclohexylméthyle,
soit un groupe 2,3-dihydro-1,4-benzodiox-7-ylméthyle,
soit un groupe benzo-1,3-dioxolan-6-ylméthyle,
soit un groupe phényle, benzyle ou phényléthyle pouvant être substitué sur le groupe phényle par un à trois groupes choisis indépendamment parmi un groupe $-N(CH_3)_2$, un groupe trifluorométhoxy, un groupe méthylthio, un groupe (C_1-C_4)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe amino, un groupe nitro, un groupe (C_1-C_4)alkyle, un groupe trifluorométhoxy, un atome d'halogène, un groupe $-SO_2CH_3$, un groupe hydroxyle ou un groupe $-COOR_8$ ou $-OCH_2CO_2R_8$, où R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,
soit un groupe $-CH_2Q$, où Q est un groupe hétérocyclique pouvant être substitué par un groupe choisi parmi un groupe (C_1-C_4)alcoxy, un groupe amino ou un groupe $-COOR_8$, où R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,

R_3 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre
soit un atome d'hydrogène,
soit un groupe -COOH,
soit un groupe $-CH_3$,

R_4 représente
soit un atome d'hydrogène,

soit un groupe -COOH,

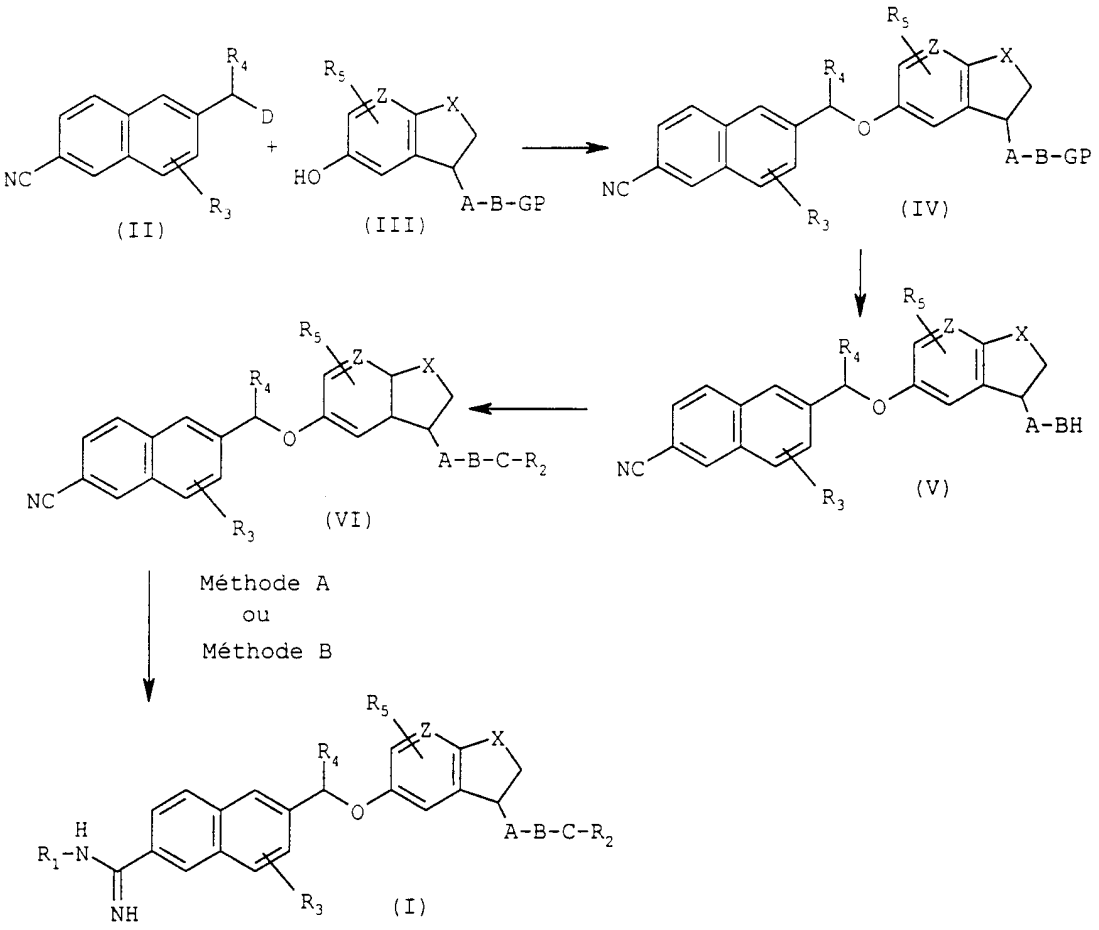
X représente
soit un groupe $-(CH_2)_m-$, où m est égal à 0 ou 2,
soit un groupe $-CR_6R_7-CH_2-$, où R_6 et R_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,
soit un groupe -NH-CO- ou $-NH-CH_2-$
soit un groupe $-NH-CH_2-$ ou $-CH_2-N(CH_2CH_3)$,

Z représente un groupe -CH-,

et -A-B-C- représente
soit un groupe -NH-CO-NH-,
soit un groupe $-(CH_2)_n-CO-NH-$, où n est égal à 0 ou 1,
soit un groupe $-(CH_2)_q-NR_8-SO_2-$, où q est égal à 0, 1 ou 2, et R_8 représente, un atome d'hydrogène,
soit un groupe $-(CH_2)_q-NH-CO-$, où q est égal à 0 ou 1,
soit un groupe $-CH_2-NH-CO-NH-$,
soit un groupe $-CH_2-CO-NH$.

Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être synthétisés selon le schéma 1.

Schéma 1



On fait réagir un composé de formule (II), dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis ci-dessus (si R_4 est un groupe -COOH, il est en fait sous forme d'ester jusqu'à l'obtention du composé de formule (VI)) et D représente un groupement partant tel qu'un halogène ou un ester sulfonique avec un composé de formule (III), dans laquelle R_5, X, Z, A et B sont tels que définis ci-dessus (En fait, lorsque B au final est un groupe -CO-, il est un groupe $-CO_2-$ pendant la synthèse) et GP représente un groupement protecteur d'amine ou d'acide carboxylique, tel qu'un groupe (C_1-C_4)alcoxy ou benzyloxy, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium dans un solvant aprotique, de préférence l'acétonitrile ou la diméthylformamide à une température comprise entre 20 et 80°C pour fournir un composé de formule (IV). Alternativement, ce composé de formule (IV) peut être

préparé par une réaction de Mitsunobu en condensant un composé de formule (II), dans laquelle D représente un groupe hydroxyle avec un composé de formule (III) en présence de diéthylazodicarboxylate ou de 1,1'-(azodicarbonyl)dipipéridine et d'une triakyl- ou triaryl phosphine telles que la tri-n-butylphosphine ou la triphénylphosphine dans un solvant aprotique tel que 1,4-dioxane, le tétrahydrofurane ou le toluène, à une température comprise entre 0 et 60°C.

Les composés de formule (IV), dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_q-$, où q peut être égal à 0, 1 ou 2 et B représente un groupe $-NR_8-$, où R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle, et GP représente un groupement protecteur d'amine tel qu'un groupement tertbutyloxycarbonyl, trifluoroacyle, triméthylsilylethyloxycarbonyl ou tout autre groupement protecteur d'amine approprié tel que ceux décrits dans T.Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2è édition, Wiley, NY, (1991), sont déprotégés dans des conditions connues par l'homme de l'art pour fournir un composé de formule (V).

Lorsqu'il s'agit d'un composé de formule (IV), dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_n-$, où n peut être égal à 0 ou 1 et B représente une fonction $-CO_2-$, alors GP représente un groupement protecteur d'acide carboxylique tel qu'un groupe méthyle, éthyle, *tert*-butyle ou autre, également connu par l'homme de l'art et décrit dans T.Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2è édition, Wiley, NY, (1991). Ces composés ester de formule (IV) sont transformés en acides carboxyliques libres de formule (V), où A est un groupe $-(CH_2)_n-$, où n peut être égal à 0 ou 1 et BH représente une fonction $-CO_2H$ par des méthodes classiques telles que la saponification par des ions hydroxydes, l'hydrolyse avec un acide minéral ou organique, ou la réaction avec des ions fluorures pour les groupements protecteurs silylés tel que le triméthylsilyléthyloxycarbonyle.

On peut ensuite faire réagir les composés de formule (V), dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_q-$, où q peut être égal à 0, 1 ou 2 et BH représente un groupe $-NHR_8$, où R_8 est tel que défini précédemment, réagissent ensuite avec un chlorure de sulfonyle de formule R_2-SO_2Cl, dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine, la *N*-méthylmorpholine ou la *N,N*-diisopropyléthylamine dans un solvant tel que le dichlorométhane ou la diméthylformamide à une température comprise entre 0 et 60°C pour fournir un composé de formule (VI), dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_q-$, où q peut être égal à 0, 1 ou 2, B représente un groupe $-NR_8-$ et C représente un groupe $-SO_2-$.

On peut aussi faire réagir un composé de formule (V), dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_q-$, où q est égal à 0 ou 1 et BH représente une fonction amine,
- soit directement avec un isocyanate de formule $R_2-N=C=O$, dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus,
- soit d'abord avec le triphosgène ou un équivalent, puis avec une amine de formule R_2-NH_2, dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus, dans les conditions décrites pour la réaction avec un chlorure de sulfonyle décrite précédemment, pour obtenir un composé de formule (VI), dans laquelle A représente un groupe -NH- ou $-CH_2-NH-$, B représente un groupe -CO- et C représente un groupe -NH-.

On peut encore faire réagir un composé de formule (V), dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_q-$ et BH représente une fonction amine ou un groupe $-NHR_8$
- soit avec un chlorure d'acide de formule R_2-COCl, dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment, son équivalent anhydride mixte ou ester activé, en présence d'une base organique,
- soit avec un acide carboxylique de formule R_2-CO_2H, dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment, en présence d'un agent de couplage tel que la *N'*-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide / 1-hydroxybenzotriazole ou l'hexafluorophosphate de [0-(7-

azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium ou autre agent de couplage peptidique connu dans l'art, dans un solvant tel que le dichlorométhane, la diméthylformamide ou dans un mélange des deux, à une température comprise entre 0 et 25°C, pour obtenir un composé de formule (VI), dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_q-$, où q est égal à 0 ou 1, B représente un groupe -NH- et C représente un groupe -CO-.

Pour obtenir un composé de formule (VI), dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_n-$, où n est égal à 0 ou 1, B représente un groupe -CO- et C représente un groupe -NH-, on fait réagir un composé de formule (V), dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_n-$, où n est égal à 0 ou 1 et BH représente un groupe $-CO_2H$ avec une amine de formule R_2-NH_2, dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment, dans des conditions de couplage peptidique énoncées ci-dessus.

Pour obtenir un composé de formule (VI) dans laquelle A-B-C- représente un groupe -NH-C(NH)-NH-, on fait réagir le composé de formule (V) dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_q-$, où q est égal à 0 ou 1 et BH représente une fonction amine avec un isothiocyanate de formule $R_2N=C=S$, dans laquelle R_2 et tel que défini précédemment. La thiourée ainsi obtenue est transformée en guanidine par alkylation avec l'iodure de méthyle, que l'on substitue avec une source d'ammoniac, telle que l'acétate d'ammonium ou le carbonate d'ammonium.

On peut ensuite obtenir les composés de formule (I) à partir de ces composés de formule (VI) par aménagement fonctionnel du groupement nitrile en groupement amidine par exemple selon les deux méthodes A et B décrites ci-dessous.

Méthode A : on traite pendant 20 - 36 heures à température ordinaire le composé de formule (VI) dissout dans un mélange saturé en sulfure d'hydrogène de triéthylamine/pyridine (1:9). La thioamide ainsi formée est alkylée par un excès d'iodure de méthyle au reflux dans

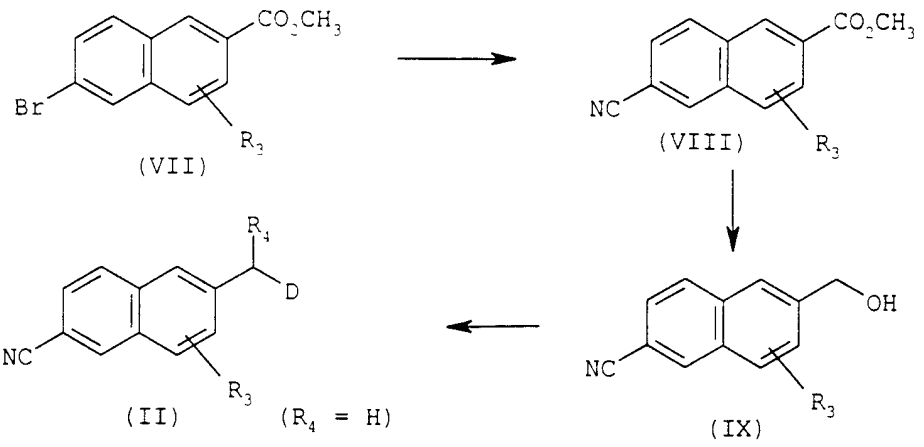
l'acétone et l'intermédiaire obtenu est chauffé au reflux dans un alcool tel que le méthanol en présence d'une source d'azote telle que l'acétate d'ammonium ou d'une amine primaire de formule R_1-NH_2 pour fournir un composé de formule (I).

Méthode B : On traite le composé de formule (VI) par du chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'une base organique telle que la triéthylamine dans un alcool de préférence l'éthanol, à une température comprise entre 40 et 70°C. L'hydroxyamidine (composé de formule (I) où R_1=OH) formé est hydrogénée à une pression entre 20 et 50 psi dans un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol en présence de nickel de Raney activé et de quelques équivalents d'acide chlorhydrique ou acétique à une température comprise entre 20 et 60°C pour obtenir un composé de formule (I), dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène.

Si l'on désire un composé de formule (I) ou R_1 est un groupe (C_1-C_6)alkoxycarbonyle, on fait réagir un composé de formule (I) où R_1=H avec un chloroformiate d'alkyle dans un solvant tel que le dichlorométhane, tétrahydrofurane ou acétonitrile en présence d'une base telle que la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, triéthylamine ou la diisopropyléthylamine à une température comprise entre 0 et 25°C.

Les composés de formule (II) peuvent être synthétisés selon des méthodologies connues par l'homme du métier. A titre d'exemples, quelques méthodes de synthèses de composés de formule (II) sont données dans les schémas 2 et 3.

Schéma 2

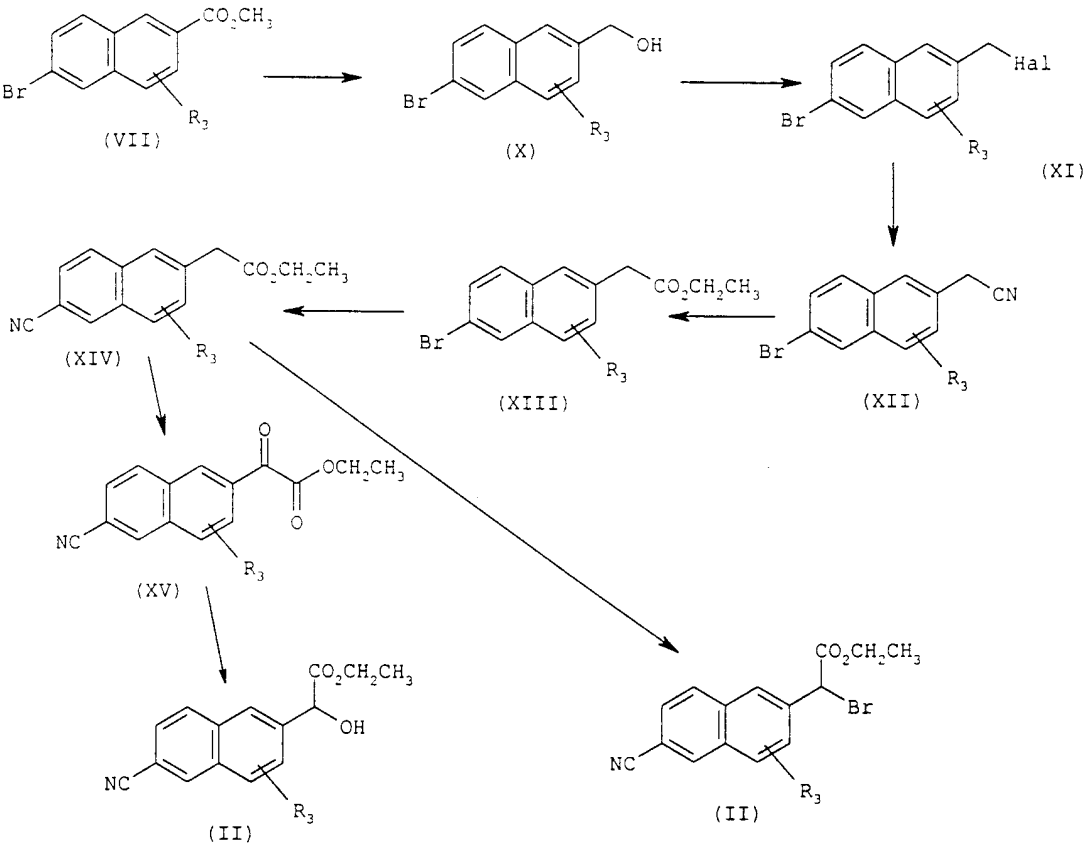


Selon le schéma 2, on traite un composé bromo-ester de formule (VII) avec une source de cyanure telle que le cyanure de cuivre dans la diméthylformamide à une température comprise entre 50 et 140°C, ou le triméthylsilylcyanide en présence d'un catalyseur de palladium(O) tel que le tetrakis(triphénylphosphine) palladium(O) dans un solvant tel que la triéthylamine ou la tributylamine à une température comprise entre 80 et 160°C, soit avec du cyanure de zinc dans la diméthylfornamide à 80°C en présence de palladium(O) tel que le tetrakis(triphénylphosphine)palladium(O) pour obtenir un nitrile de formule (VIII). On peut réduire la fonction ester par une des nombreuses méthodes connues dans l'art, telle que la réaction avec le borohydrure de lithium dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane à une température comprise entre 0 et 80°C. On traite alors le composé de formule (IX) ainsi obtenu avec un réactif tel que le tribromure de phosphore ou le chlorure de thionyle dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le chloroforme à une température comprise entre 0 et 60°C pour obtenir le composé de formule (II), où R_4 représente un atome d'hydrogène et D représente un halogène.
On peut également transformer le composé de formule (IX) en ester sulfonique tel que le méthanesulfonate selon des méthodes connues de l'homme de l'art.

Si l'on désire préparer un composé de formule (II) dans

laquelle R_4 représente un groupe $-COOR_8$, où R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle et D représente soit une fonction hydroxy soit un atome d'halogène, on procède par exemple selon le schéma 3 où le composé de formule (II) est tel que R_4 représente un groupe $-CO_2CH_2CH_3$.

Schéma 3



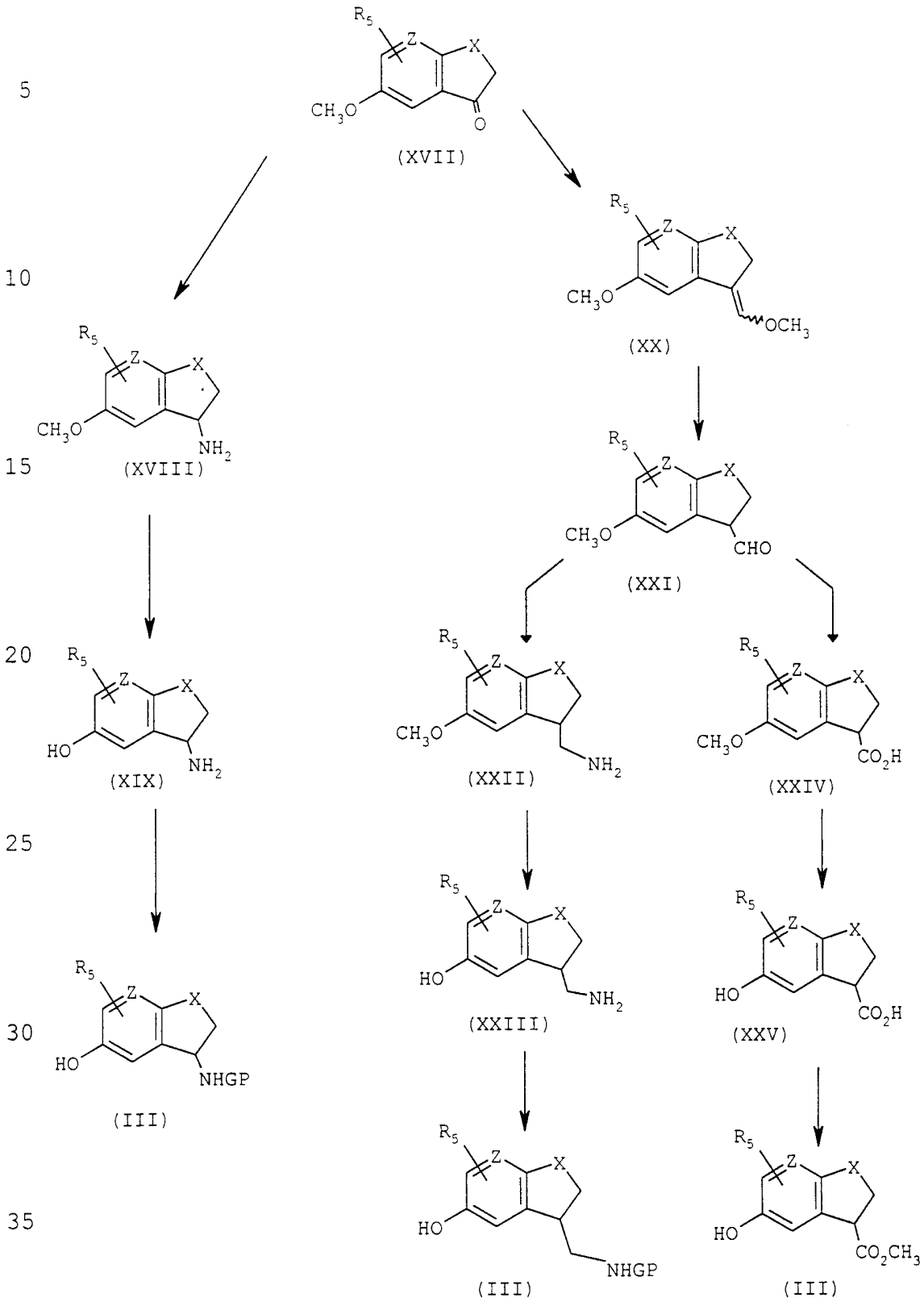
Selon le schéma 3, on réduit d'abord un dérivé ester de formule (VII) en dérivé alcool de formule (X) avec, par exemple, l'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane, à une température comprise entre -20 et -10°C. On transforme la fonction hydroxy du composé de formule (X) en atome d'halogène de brome ou de chlore (Hal) par des réactions classiques dans l'art telles qu'avec le tribromure de phosphore ou le chlorure de sulfonyle dans des conditions décrites auparavant. On obtient un composé de formule (XI) dont l'atome d'halogène est déplacé par une source de cyanure, de préférence le cyanure de tétraéthylammonium dans le dichlorométhane à une température comprise entre 0 et 25°C. La fonction nitrile du composé de formule (XII) ainsi obtenu est transformée en ester en traitant par exemple avec de l'acide sulfurique à 95 % dans un alcool de formule R_8-OH, où R_8 représente un groupe (C_1-C_4)alkyle, au reflux.

On obtient un composé de formule (XIII), que l'on fait réagir avec, de préférence, du cyanure de zinc, dans la diméthylfornamide en présence de tetrakis(triphénylphosphine)palladium(O). On obtient un dérivé de formule (XIV) qui peut être

- soit transformé en composé de formule (II), dans laquelle D représente un atome de brome et R_4 représente un groupement $-CO_2CH_2CH_3$, par action du *N*-bromosuccinimide en présence d'une quantité catalytique de 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile) ou de peroxyde de benzoyle au reflux dans le tétrachlorure de carbone,
- soit en dérivé glyoxalique de formule (XV) par oxydation à l'aide du dioxyde de sélénium au reflux dans la pyridine. La réduction sélective des composés de formule (XV), de préférence par le borohydrure de sodium à basse température dans le tétrahydrofurane, fournit les composés de formule (II), dans laquelle D représente une fonction hydroxy et R_4 représente un groupe $-CO_2CH_2CH_3$.

Les composés de formule (III) peuvent être préparés selon le schéma 4.

Schéma 4



Les cétones de formule (XVII) sont soit commercialement disponibles soit sont préparés selon des méthodologies

décrites dans la littérature ou par des modifications de procédures connues.

A titre d'exemple, les tétralones substituées de formule (XVII), où Z représente un groupe -CH-, sont décrites dans US3980699 et dans la demande de brevet européen 0540051. Les composés de formule (XVII), où Z représente un atome d'azote sont préparés selon EP313295 et les composés de formule (XVII), où Z représente un groupe -CH- et X représente un groupe $-NH-CH_2-$ sont préparés selon une modification de la méthodologie décrite dans J. Amer. Chem. Soc. 71, p. 1901 (1949). Les composés de formule (XVIII), où Z représente un groupe -CH- et X représente un groupe -NH-CO ou -CONH- peuvent être préparés selon la méthodologie décrite dans Bull. Soc. Chim. Fr., 1, p98 (1988). Les composés de formule (XVII), où Z représente un groupe $-CH_2-$ et X représente une groupe $-CH_2-NH-$ ou $-CH_2-N(alkyl)-$ peuvent être préparés par la variation de Pictet-Gram décrite dans Chem. Ber. 42, p 2943 (1909) et dans Org. React. , 6, p 151 (1951). Les composés de formule (XXII), où Z représente un atome d'azote et X représente un groupe -NH-CO- peuvent être préparés par une modification de la méthodologie décrite dans J.Chem Soc. Perkin Trans 1, p 353 (1991). Les composés de formule (XXII), où Z représente un groupe -CH- et X représente un groupe -CO-NH- peuvent être préparés selon la méthode décrite dans Chem. Pharm. Bull., 16(3), p 455 (1968).

Par ailleurs, les indanones sont vendues dans le commerce.

Selon le schéma 4, on peut faire réagir les composés de formule (XVII), dans laquelle R_5, X et Z sont tels que définis précedemment,

- soit directement par une réaction d'amination réductrice avec l'acétate d'ammonium et le cyanoborohydrure dans le méthanol à température ordinaire, selon J. Amer. Chem. Soc. 93, p. 2897 (1971),
- soit indirectement en deux étapes, par formation de l'oxime dans des conditions classiques suivi d'une réduction par le fer dans l'acide acétique ou par l'hydrure de lithium et d'aluminium ou par une hydrogénation en

présence de palladium sur charbon et d'anhydride acétique pour obtenir un composé de formule (XVIII).
Le composé de formule (XVIII) ainsi obtenu est ensuite déméthylé soit par action de l'acide hydrobromique à 48 % au reflux soit de préférence par le tribromure de bore à basse température (-70 à -20°C) dans le dichlorométhane. La fonction amine du composé de formule (XIX) alors obtenu est ensuite protégée par un groupement protecteur d'amine, par exemple un groupement *tert*-butoxycarbonyl, triméthylsilyléthoxycarbonyl, trifluoroacétyl, ou autre, comme décrit dans Greene, "Protecting groups in organic synthesis", Wiley, NY, 1991. On obtient ainsi un composé de formule (III), dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_q-$, où q est égal à 0, B représente un groupe -NH- et GP représente le groupement protecteur.
Pour obtenir un composé de formule (III), dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_q-$, où q est égal à 1 et B un groupe -NH-, on transforme d'abord la cétone de départ de formule (XVII) en éther d'énol de formule (XX) par réaction de Wittig avec le (méthoxyméthyl)triphénylphosphorane dans le tétrahydrofurane à une température inférieure à 0°C. L'éther d'énol de formule (XX) est ensuite hydrolysé en aldéhyde de formule (XXI) à l'aide d'un acide organique tel que l'acide formique ou l'acide p-toluène sulfonique dans un mélange eau-tétrahydrofurane ou eau-dioxane au reflux. Le composé de formule (XXI) est alors transformé en amine de formule (XXII) dans les conditions décrites pour la préparation des composés de formule (XVIII). Les composés de formule (XXII) sont ensuite déméthylés, de préférence avec le tribromure de bore à basse température dans un solvant tel que le dichlorométhane et la fonction amine du composé de formule (XXIII) obtenue est protégée comme décrit précédemment pour les composés de formule (XIX) pour donner un composé de formule (III), où A représente un un groupe $-(CH_2)_q-$, où q est égal à 1, B représente un groupe -NH- et GP est un groupement protecteur d'amine comme décrit auparavant.

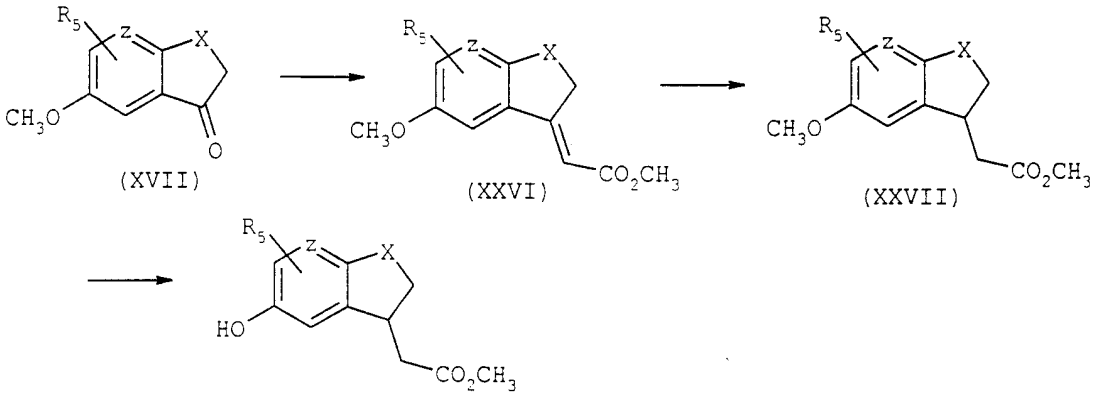
Les composés de formule (XXII) peuvent être également

préparés par réaction d'un composé de formule (XVII) avec le cyanure de triméthylsilyl en présence de tétrachlorure de titane (IV) dans le dichlorométhane suivi d'une hydrogénation de l'intermédiaire nitrile obtenu, à une pression de 10 à 50 psi dans un solvant tel que le méthanol en présence d'oxyde de platine ou de palladium sur charbone.

Les aldéhydes de formule (XXI) peuvent être également oxydés en dérviés acide carboxylique de formule (XXIV) par réaction avec un agent oxydant approprié et connu par l'homme de l'art, tel que la chlorite de sodium. Les composés de formule (XXIV) ainsi obtenus sont ensuite déméthylés par le tribromure de bore à basse température, puis la fonction acide carboxylique des composés de formule (XXV) est estérifiée par une des méthodes habituelles telles que le chauffage dans du méthanol saturé en acide chlorhydrique gazeux. On obtient ainsi un composé de formule (III), dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_n-$, où n est égal à 0, B représente un groupe $-CO_2$ et GP représente un méthyle.

Pour obtenir un composé de formule (III), dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_n-$, où n est égal à 1, B représente un groupe $-CO_2-$ et GP représente un méthyle peuvent être préparés selon le schéma 5.

Schéma 5



Selon le schéma 5, on peut faire réagir la cétone de formule (XVII) avec l'anion du diméthylphosphonoacétate de méthyle (obtenu par déprotonation à l'aide du bis triméthylsilylamidure de lithium dans le tétrahydrofurane à une tempéarture comprise entre -50 et 20°C) pour obtenir l'ester α,β-insaturé de formule (XXVI). Le composé de formule (XXVI) est ensuite réduit par hydrogénation catalytique en composé de formule (XXVII), qui est ensuite déméthylé par le tribromure de bore dans le dichlorométhane à -70°C. On obtient un composé de formule (III), dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_n-$, où n est égal à 1, B représente un groupe $-CO_2-$ et GP représente un méthyle.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans la limiter. Les micro-analyses et les spectres RMN, masse et IR confirment la structure des composés obtenus. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux du tableau donné plus loin qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Exemple 1 : (composé N°32)

Chlorhydrate de 6-[[[8-[[[(thiazol-4-yl]méthyl)sulfonyl] amino]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yl]oxy]méthyl] naphtalène-2-carboximidamide.

1.1. 6-Cyanonaphtalène-2-carboxylate de méthyle.

A une suspension dégazée de 7,50 g (28,29 mmoles) de 6-bromonaphtalène-2-carboxylate de méthyle et 2,01 g (17,0 mmoles) de cyanure de zinc dans 20 ml de diméthylformamide, on ajoute 2,28 g (1,97 mmoles) de tetrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et on chauffe le mélange sous azote à 80°C pendant 16 heures. On évapore le milieu réactionnel à sec et on reprend le résidu dans 300 ml d'acétate d'éthyle et on filtre. Le filtrat est lavé deux fois à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en

chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/toluène (1:9).
On obtient 5,20 g de cristaux blancs.
Point de fusion : 163°C
Rendement : 84%

1.2. 6-(Hydroxyméthyl)naphtalène-2-carbonitrile.

A une solution refroidie à 0°C, sous azote, de 10,0 g (47,35 mmoles) de 6-cyanonaphtalène-2-carboxylate de méthyle dans 160 ml de tétrahydrofurane, on ajoute par petite quantité 2,06 g (94,7 mmoles) de borohydrure de lithium puis on laisse remonter la température à l'ambiante pendant 4 1/2 heures. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé au reflux pendant 2 heures, refroidi à 0°C et hydrolysé par l'addition lente de 100 ml d'acide chlorhydrique 1N. On évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite et extrait le produit avec de l'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, les sèche sur sulfate de sodium, les filtre et les évapore à sec. Le produit brut est alors purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle / cyclohexane (3:7).
On obtient 6,72 g de produit sous forme de solide blanc.
Point de fusion : 129°C
Rendement : 78 %

1.3. 6-(Bromométhyl)naphtalène-2-carbonitrile.

On ajoute goutte à goutte 4,1 ml (43,7 mmoles) de tribromure de phosphore à une solution refroidie à 0°C de 20,0 g (109,3 mmoles) de 6-(hydroxyméthyl)naphtalène-2-carbonitrile dissout dans 600 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est ensuite agité à 20°C pendant 3 heures, puis lavé plusieurs fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique

sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée à sec. On obtient 21,10 g de produit sous forme de solide blanc cassé.
Point de fusion : 138-139°C
Rendement : 78 %.

1.4. 7-Méthoxy-1-(méthoxyméthylène)1,2,3,4-tétrahydronaphtalène.

A un mélange de 60,0 g (175 mmoles) de chlorure de (methoxyméthyl)triphénylphosphonium dans 500 ml de tétrahydrofurane anhydre refroidi à - 50°C, sous azote, on introduit 19,65 g (175 mmoles) de tert-butoxyde de potassium et on poursuit l'agitation à - 40°C pendant 30 minutes. On ajoute alors goutte à goutte une solution de 22,0 g (125 mmoles) de 7-méthoxy-1-tétralone en solution dans 250 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le milieu réactionnel est ensuite agité à 20°C pendant 3 heures puis hydrolysé par addition lente de 500 ml d'eau. On décante la phase organique et on extrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées à sec. Le résidu obtenu est trituré plusieurs fois dans du cyclohexane et le précipité est éliminé par filtration. On évapore le filtrat à sec puis le produit brut est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle / cyclohexane (5:95).
On obtient 25,94 g de sirop qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

1.5. 7-Méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxaldéhyde.

On porte au reflux pendant 2 heures une solution de 25,50 g (125 mmoles) de 7-méthoxy-1-(méthoxyméthylène)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène et de 7,50 g (39,43 mmoles) d'acide para-toluène sulfonique monohydraté dans 200 ml de 1,4-dioxane et 50 ml d'eau. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par

250 ml d'acétate d'éthyle. La solution est lavée deux fois avec de l'eau et la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec.
On obtient 24,1 g d'une huile jaune pâle qui est utilisée sans purification supplémentaire dans l'étape suivante.

1.6. 7-Méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxaldéhyde oxime.

A une solution de 11,10 g (160 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 25 ml (180 mmoles) de triéthylamine dans 100 ml d'éthanol absolu, on ajoute à température ambiante une solution de 28,70 g (150 mmoles) de 7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxaldéhyde dissout dans 20 ml d'éthanol. Le mélange est ensuite chauffé au reflux pendant deux heures puis évaporé à sec. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle et la solution est lavée avec une solution aqueuse d'acide citrique à 1M, puis par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec.
On obtient 28,04 g de produit sous forme d'un solide blanc.
Point de fusion : 147°C
Rendement : 93 %.

1.7. 7-Méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-méthanamine.

A une solution de 10,0 g (48,78 mmoles) de 7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxaldéhyde oxime dans 200 ml de THF anhydre à température ambiante, on ajoute goutte à goutte 49 ml (49 mmoles) d'une solution d'hydrure d'aluminium et de lithium à 1M dans le tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 heures, puis hydrolysé par addition successive de 1,9 ml d'eau, 1,9 ml de soude 1N, puis 5,6 ml d'eau. On ajoute 50 g de sulfate de magnésium, agite à 5 minutes, puis filtre. Les sels sont rincés avec du dichlorométhane et les filtrats sont évaporés à sec. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle et la solution est lavée successivement

par une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et enfin par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec.
On obtient 8,99 g de produit sous forme d'huile incolore.
Rendement : 88 %.

1.8. Bromohydrate de 8-(aminométhyl)-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-ol.

On ajoute goutte à goutte 109 ml (109 mmoles) d'une solution de tribromure de bore à 1M dans le dichlorométhane à une solution refroidie à - 78°C de 9,50 g (49,7 mmoles) de 7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-méthanamine dans 49 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à - 78°C puis pendant 30 minutes à température ambiante. On hydrolyse à - 78°C par l'addition goutte à goutte de 100 ml de méthanol puis on agite à 20°C pendant une heure. Le milieu est évaporé à sec, puis repris dans du toluène et réévaporé à sec.
On obtient 12,40 g de produit sous forme d'un solide amorphe hygroscopique.
Rendement : 97 %
Point de fusion (chlorhydrate) : 181-183°C

1.9. [(7-Hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl)méthyl] carbamate de 1,1-diméthyléthyle.

A un mélange de 11,74 g (45,50 mmoles) de bromohydrate de 8-(aminométhyl)-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-ol dans 360 ml de THF sous agitation à 20°C, on ajoute 11,70 g (53,67 mmoles) de dicarbonate de di-tert-butyle. On ajoute ensuite goutte à goutte 12,7 ml (91 mmoles) de triéthylamine et on agite pendant 4 heures à 20°C. Le milieu réactionnel est alors évaporé à sec et le résidu est repris par 300 ml d'acétate d'éthyle. La solution est lavée par de l'eau et la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le produit brut est

ensuite purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle/cyclohexane (1:9).
On obtient 8,15 g de produit sous forme d'une gomme.
Rendement : 68 %

1.10. [[7-[(6-Cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]méthyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle.

On porte au reflux pendant 6 heures un mélange de 4,40 g (17,8 mmoles) de 6-(bromométhyl)naphtalène-2-carbonitrile, 4,0 g (14,4 mmoles) de [(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl)méthyl] carbamate de 1,1-diméthyléthyle et 3,20 g (23,3 mmoles) de carbonate de potassium dans 120 ml d'acétonitrile. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et le produit brut est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle / cyclohexane (1:4).
On obtient 5,60 g de produit sous forme de solide blanc.
Point de fusion : 122°C
Rendement : 87 %

1.11. Chlorhydrate de 6-[[[8-(aminométhyl)-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]méthyl]naphtalène-2-carbonitrile.

On agite pendant 14 heures à 20°C 4,70 g (10,63 mmoles) de [[7-[(6-cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]méthyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 100 ml de dichlorométhane et 10 ml d'acide chlorhydrique anhydre à 4N dans le dioxane. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et le solide est trituré dans de l'éther diéthylique, essoré et séché sous vide.
On obtient 3,80 g de produit sous forme de solide blanc.
Point de fusion : 149 - 150°C
Rendement : 95 %

1.12. Ethanethioate de thiazol-4-ylméthyle.

On agite pendant 15 minutes à 0°C un mélange de 3,50 g (19,57 mmoles) de chlorhydrate de 4-chlorométhylthiazole et 2,70 g (19,57 mmoles) de carbonate de potassium. On ajoute alors 2,24 g (19,57 mmoles) de thioacétate de potassium et on poursuit l'agitation à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite et le résidu est repris dans de l'éther diéthylique. La solution est lavée à l'eau glacée puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. On purifie le produit par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle / cyclohexane (3:7), fournissant 2,35 g du produit attendu sous forme d'une huile.
Rendement : 69 %

1.13. Chlorhydrate du chlorure de thiazole-4-méthane sulfonyle.

A une solution refroidie à 0°C de 2,34 g (13,53 mmoles) d'ethanethioate de thiazol-4-ylméthyle dans 12 ml d'acide acétique, on ajoute 0,73 ml (40,56 mmoles) d'eau pui goutte à goutte 3,26 ml (40,56 mmoles) de chlorure de thionyle et on laisse remonter la température à 20°C puis on agite à cette température pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et on triture le solide dans de l'acétate d'éthyle et ensuite dans de l'éther diéthylique, puis le sèche sous vide.
On obtient 1,95 g du produit attendu sous forme de solide jaune pâle.
Point de fusion : 170°C
Rendement : 61 %

1.14. *N*-[[7-[(6-Cyanonaphtalén-2-yl)méthoxyl]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]méthyl]thiazole-4-méthanesulfonamide.

A une solution de 0,41 g (1,20 mmoles) de 6-[[[8-(aminométhyl)-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yl]oxy]méthyl]naphtalène-2-carbonitrile dans 20 ml de dichlorométhane, refroidie à 0°C, on ajoute 0,34 g (1,45 mmoles) de chlorhydrate du chlorure de thiazole-4-méthane sulfonyle puis 0,44 ml (3,30 mmoles) de triéthylamine et on agite à température ambiante pendant 16 heures. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans 100 ml de dichlorométhane et la solution est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée. Le produit brut est ensuite purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange de méthanol / dichlorométhane (2:98) contenant des traces d'ammoniaque concentrée.
On obtient 0,304 g de produit sous forme d'une mousse / gomme blanche.
Rendement : 50 %

1.15. *N'*-Hydroxy-6-[[[8-[[[(thiazol-4-ylméthyl) sulfonyl]amino]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yl]oxy]méthyl]naphtalène-2-carboximidamide.

On porte au reflux pendant 8 heures un mélange de 0,30 g (0,60 mmol) de *N*-[[7-[(6-cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]méthyl]thiazole-4-méthanesulfonamide, 0,103 g (1,49 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,20 ml (1,49 mmoles) de triéthylamine dans 30 ml d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est alors évaporé à sec et le solide est trituré dans de l'eau, essoré puis séché sous vide.
On obtient 0,319 g de produit sous forme de solide blanc.
Point de fusion : 140°C
Rendement : 99 %

1.16. Chlorhydrate de 6-[[[8-[[[(thiazol-4-ylméthyl) sulfonyl]amino]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]méthyl]naphtalène-2-carboximidamide.

Dans un appareil de Parr, on hydrogène à une pression de 40

psi pendant 12 heures un mélange de 0,31 g (0,576 mmoles) de *N'*-Hydroxy-6-[[[8-[[[(thiazol-4-ylméthyl)sulfonyl] amino]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yl] oxy]méthyl]naphtalène-2-carboximidamide dans 30 ml de méthanol, 3 ml d'acide acétique et 11,8 ml d'acide chlorhydrique anhydre dans l'isopropanol en présence de 0,25 g de nickel de Raney activé. Le milieu réactionnel est alors filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le produit brut est purifié par chromatoflash sur phase inverse C18 en éluant avec un gradient de méthanol de 10 à 50 % dans l'acide chlorhydrique aqueux N/1000.
On obtient 0,164 g de produit sous forme d'un solide blanc.
Point de fusion : 135°C

1.16. Chlorhydrate de 6-[[[8-[[[(thiazol-4-ylméthyl) sulfonyl]amino]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]méthyl]naphtalène-2-carboximidamide.

Dans un appareil de Parr, on hydrogène à une pression de 40 psi pendant 12 heures un mélange de 0,31 g (0,576 mmoles) de *N'*-Hydroxy-6-[[[8-[[[(thiazol-4-ylméthyl)sulfonyl] amino]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl] oxy]méthyl]naphtalène-2-carboximidamide dans 30 ml de méthanol, 3 ml d'acide acétique et 11,8 ml d'acide chlorhydrique anhydre dans l'isopropanol en présence de 0,25 g de nickel de Raney activé. Le milieu réactionnel est alors filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le produit brut est purifié par chromatoflash sur phase inverse C18 en éluant avec un gradient de méthanol de 10 à 50 % dans l'acide chlorhydrique aqueux N/1000.
On obtient 0,164 g de produit sous forme de solide blanc.
Point de fusion : 135°C

<u>Exemple 2</u> : (composé N°17)
Chlorhydrate de N-[7-[[6-(aminoiminométhyl)naphtalén-2-yl]méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]-3-méthoxybenzèneacétamide.

2.1. 7-Méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-amine.

On ajoute 5,10 g (81,16 mmoles) de cyanoborohydrure de sodium à un mélange de 17,60 g (99,89 mmoles) de 7-méthoxy-1-tétralone et 77,0 g (1 mole) d'acétate d'ammonium anhydre dans 500 ml de méthanol à température ambiante et on poursuit l'agitation à cette température pendant 96 heures. On évapore le méthanol sous pression réduite et on le remplace par 400 ml d'éther diéthylique. Le mélange est refroidi à 0°C puis est hydrolysé par l'addition d'acide chlorhydrique 6N jusqu'à pH1. La phase aqueuse est lavée avec 3 fois 100 ml d'éther, puis séparée et son pH ajusté à 9 à l'aide d'hydroxyde de sodium concentré. On extrait alors le produit avec de l'éther et les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis évaporées à sec.

On obtient 16,13 g de produit sous forme d'huile incolore.

Rendement : 93 %

2.2. (7-Méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle.

On introduit par petites quantités 16,0 g (90,4 mmoles) de 7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-1-amine dans 300 ml d'acide bromohydrique à 48 % et on porte le mélange à reflux pendant 15 heures. On évapore le milieu réactionnel à sec et on reprend le résidu dans 250 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 21,80 g (100,0 mmoles) de dicarbonate de di-tert-butyl puis, goutte à goutte, 30 ml (215,24 mmoles) de triéthylamine et on agite pendant 17 heures à température ambiante. On ajuste le pH du milieu à 5-6 avec de l'acide acétique puis on extrait avec de l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau puis on sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre, puis évapore à sec. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 21,07 g d'un solide blanc.

Point de fusion : 72-73°C

Rendement : 88 %

2.3. [7-[(6-Cyanonaphtalèn-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-1-yl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle.

On porte au reflux pendant 6 heures un mélange de 11,50 g (46,8 mmoles) de 6-(bromométhyl)naphtalène-2-carbonitrile, 10,0 g (38,02 mmoles) de (7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-1-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle et 8,50 g (61,51 mmoles) de carbonate de potassium dans 300 ml d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est ensuite évaporé à sec et le produit brut est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle / cyclohexane (2:8).
On obtient 14,13 g de produit sous forme d'un solide blanc.
Point de fusion : 114-115°C
Rendement : 87 %

2.4. Chlorhydrate de 6-[[8-amino-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl)oxy]méthyl]naphtalène-2-carbonitrile.

On fait barboter un courant d'acide chlorhydrique gazeux pendant 5 minutes dans une solution refroidie à 5°C de 1,0 g (2,33 mmoles) de [7-[(6-cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 80 ml de dichlorométhane, puis on agite à température ambiante pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec et le solide est trituré dans de l'éther diéthylique, essoré puis séché sous vide.
On obtient 0,850 g de produit.
Point de fusion : 222-223°C
Rendement : 100 %

2.5. *N*-[7-[(6-Cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]-3-méthoxybenzèneacétamide.

A une solution de 0,30 g (1,81 mmoles) d'acide 3-méthoxylphénylacétique dans 10 ml de dichlorométhane, on

ajoute 0,66 g (1,81 mmoles) de chlorhydrate de 6-[[8-amino-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl)oxy]méthyl]naphtalène-2-carbonitrile, 0,244 g (1,81 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole puis 0,90 ml (5,17 mmoles) de *N,N*-diisopropyl-*N*-éthylamine. On refroidit le mélange à 0°C et on ajoute alors 0,38 g (1,98 mmoles) de *N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide. On laisse remonter la température à l'ambiante et on agite pendant 14 heures. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans 150 ml d'acétate d'éthyle et la solution est lavée par une solution aqueuse d'acide citrique 1N (3 x 50 ml), par de l'eau (50 ml), par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 x 50 ml) et enfin par une solution saturée en chlorure de sodium (50 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. Le produit brut est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange de méthanol / dichlorométhane (5:95).
On obtient 0,802 g de produit.
Point de fusion : 146°C
Rendement : 92 %

2.6. *N*-[7-[[6-[Amino(hydroxyimino)méthyl]naphtalén-2-yl]méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]-3-méthoxybenzèneacétamide.

On porte au reflux pendant 6 heures un mélange de 0,793 g (1,66 mmoles) de *N*-[7-[(6-cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]-3-méthoxybenzèneacétamide, 0,30 g (4,31 mmoles de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,60 ml (4,31 mmoles) de triéthylamine dans 50 ml d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec et le solide est trituré dans 10 ml d'eau, essoré et séché sous vide.
On obtient 0,768 g de produit sous forme de solide blanc.
Rendement : 90 %.

2.7. Chlorhydrate de *N*-[7-[[6-(aminoiminométhyl) naphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]-3-méthoxybenzèneacétamide.

0,760 g (1,49 mmoles) de *N*-[7-[[6-[amino(hydroxyimino) méthyl]naphtalén-2-yl]méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]-3-méthoxybenzèneacétamide est agité pendant 10 minutes dans 15 ml d'isopropanol chlorhydrique 0,1N puis évaporé à sec. Ce chlorhydrate est alors dissout dans 30 ml de méthanol et 3 ml d'acide acétique et la solution est chargée dans un appareil de Parr et hydrogénée pendant 5 heures à 40°C à une pression de 40 psi en présence de 0,50 g de nickel de Raney activé. Le mélange réactionnel est alors filtré sur celite et le filtrat est évaporé à sec. Le produit brut est purifié par HPLC sur phase inverse C18 en éluant par un grandient d'acétonitrile de 0 à 100 % en 180 minutes dans l'acide chlorhydrique aqueux N/1000.
On obtient 0,150 g de produit.
Point de fusion : 120°C
Rendement : 20 %.

Exemple 3 : (composé N°5)
Chlorhydrate de 6-[[[8-[[[pyridin-3-ylméthyl)amino] carbonyl]amino]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy] méthyl]naphtalène-2-carboximidamide.

3.1. 6-[[[8-[[[Pyridin-3-ylméthyl)amino]carbonyl]amino]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yl]oxy]méthyl] naphtalène-2-carbonitrile.

A une suspension refroidie à 5°C de 0,73 g (2,00 mmoles) de chlorhydrate de 6-[[8-amino-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yl)oxy]méthyl]naphtalène-2-carbonitrile dans 20 ml de 1,4-dioxane, on ajoute 0,356 g (1,20 mmoles) de [bis (trichlorométhyl)carbonate] suivi de 1,40 ml (10 mmoles) de triéthylamine. On agite le mélange à température ambiante pendant 30 minutes, puis à l'isocyanate ainsi formé, on ajoute 0,220 g (2,03 mmoles) de 3-aminométhylpyridine. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 20°C puis

on ajoute 75 ml d'eau et on extrait au dichlorométhane (3 x 100 ml). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur Na_2SO_4, filtrées et évaporées à sec. Le produit brut est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol / dichlorométhane (5:95).

On obtient 0,707 g de produit.

Rendement : 76 %

3.2. Chlorhydrate de 6-[[[8-[[[pyridin-3-ylméthyl)amino] carbonyl]amino]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]méthyl]naphtalène-2-carboximidamide.

On chauffe au reflux pendant 5 heures un mélange de 0,265 g (3,81 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine, 0,707 g (1,53 mmoles) de 6-[[[8-[[[pyridin-3-ylméthyl)amino] carbonyl]amino]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy] méthyl]naphtalène-2-carbonitrile et 0,64 ml (4,60 mmoles) de triéthylamine, dans 15 ml d'éthanol absolu. Le mélange réactionnel est évaporé à sec et le solide obtenu est trituré dans 10 ml d'eau, essoré puis séché sous vide. On le reprend dans 20 ml d'isopropanol chlorhydrique 0,1N puis on évapore à sec. Le chlorhydrate est dissout dans 50 ml de méthanol / acide acétique (9:1) et la solution est chargée dans un appareil de Parr avec 0,80 g de nickel de Raney activé et hydrogéné à une pression de 40 psi pendant 13 heures à 20°C. Le mélange réactionnel est filtré et le filtrat évaporé. Le produit est purifié par chromatoflash sur phase inverse C18 en éluant par un gradient d'acétonitrile de 20 à 100 % dans l'acide chlorhydrique aqueux 0,001N.

On obtient 0,315 g de produit sous forme d'un solide blanc (dichlorohydrate).

Point de fusion : 175°C (décomposition).

Rendement : 37 %

Exemple 4 : (composé N°13)
Chlorhydrate de 6-[[[8-[[[[(3-méthoxyphényl)méthyl] sulfonyl]amino]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]méthyl]naphtalène-2-carboximidamide.

4.1. Chlorure de 3-méthoxybenzèneméthanesulfonyle.

On chauffe à 95°C pendant 2 heures un mélange de 10,0 g (49,7 mmoles) de bromure de 3-méthoxybenzyl, 6,30 g (50,0 mmoles) de sulfite de sodium et 0,16 g (0,50 mmole) de bromure de tetra-n-butylammonium dans 35 ml d'eau. On agite ensuite à température ordinaire pendant une nuit puis on évapore à sec le mélange réactionnel. On met en suspension 10,5 g des 16,5 g du solide obtenu dans 135 ml de dichlorométhane et on ajoute par petites quantités 20,1 g (96,5 mmoles) de pentachlorure de phosphore à température ordinaire. Le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 1 heure, puis est évaporé à sec. Le résidu est repris par l'acétate d'éthyle et la solution est lavée à l'eau, puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec.
On obtient 6,95 g de produit sous forme d'huile.
Rendement : 98 %

4.2. N-[[7-[6-Cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]méthyl]-3-méthoxybenzèneméthanesulfonamide.

A un mélange de 0,644 g (1,17 mmoles) de chlorhydrate de 6-[[[8-(aminométhyl)-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yl]oxy]méthyl]naphtalène-2-carbonitrile et 0,68 ml (4,90 mmoles) de triéthylamine dans 50 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,60 g (2,72 mmoles) de chlorure de 3-méthoxybenzèneméthanesulfonyle en solution dans 10 ml de dichlorométhane et on agite à 20°C pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec et le résidu est repris avec de l'acétate d'éthyle. On lave cette solution successivement avec une solution aqueuse d'acide

citrique à 1M, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le produit est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange de méthanol / dichlorométhane (2:98).
On obtient 0,382 g de produit sous forme d'une mousse blanche.
Rendement : 60 %.

4.3. Chlorhydrate de 6-[[[8-[[[[(3-méthoxyphényl)méthyl]sulfonyl]amino]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]méthyl]naphtalène-2-carboximidamide.

On porte au reflux pendant 6 heures un mélange de 0,382 g (0,73 mmol) de N-[[7-[6-cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]méthyl]-3-méthoxybenzèneméthanesulfonamide, 0,13 g (1,87 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,28 ml (2,0 mmoles) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est alors évaporé à sec et le solide est trituré dans 10 ml d'eau, essoré et séché sous vide. Le produit est repris dans 10 ml d'isopropanol chlorhydrique 0,1N et la solution est évaporée à sec. Le chlorhydrate est dissout dans 20 ml de méthanol / acide acétique (9:1), chargé dans un appareil de Parr et hydrogéné à une pression de 45 psi pendant 5 heures à 20°C, en présence de 0,25 g de nickel de Raney activé. Le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le produit est purifié par chromatoflash sur phase inverse en éluant par un gradient de 30 à 50 % d'acétonitrile dans de l'acide chlorhydrique aqueux 0,01N.
On obtient 0,18 g de produit sous forme d'un solide blanc.
Point de fusion : 250°C (décomposition)
Rendement : 43 %

Exemple 5 : (composé N°31)
Chlorhydrate de 7-[[6-(aminoiminométhyl)naphtalén-2-yl] méthoxy]N-(phénylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxamide.

5.1. Acide 7-Méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxylique.

A une solution biphasique refroidie à 5°C de 3,88 g (20,42 mmoles) de 7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxaldéhyde dans 50 ml de dichlorométhane et 10 ml d'eau, on ajoute une solution de 2,0 g (20,60 mmoles) d'acide sulfamique dans 20 ml d'eau. On ajoute ensuite, goutte à goutte, en 1 heure, une solution de 6,9 g (61,03 mmoles) de chlorite de sodium à 80 % dans 20 ml d'eau. Le milieu réactionnel est agité à 20°C pendant 30 minutes, puis dilué dans 50 ml de dichlorométhane. On sépare la phase organique qui est ensuite lavée avec une solution aqueuse saturée en sulfite de sodium. La phase organique est alors séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec.
On obtient 3,04 g de produit sous forme de solide amorphe.
Rendement : 72 %.

5.2. 7-Hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxylate de méthyle.

A une solution de 3,03 g (14,71 mmoles) d'acide 7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxylique dans 50 ml de dichlorométhane refroidie à - 70°C, on ajoute goutte à goutte 30 ml (30 mmoles) d'une solution de tribromure de bore à 1M dans le dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure, puis refroidi à - 78°C et hydrolysé avec 5 ml de méthanol. On évapore le milieu à sec, puis on reprend le résidu avec 50 ml de méthanol. La solution est alors saturée en acide chlorhydrique gazeux puis chaffée au reflux pendant 2 heures. On évapore à sec le milieu et on purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant

par un mélange de méthanol / dichlorométhane (2:98) puis (5:95).
On obtient 2,10 g de produit.
Rendement : 69 %.

5.3. 7-[(6-Cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxylate de méthyle.

Un mélange de 2,80 g (11,38 mmoles) de 6-(bromométhyl) naphtalène-2-carbonitrile, 1,90 g (9,21 mmoles) et 2,06 g (14,90 mmoles) de carbonate de potassium dans 50 ml d'acétonitrile est chauffé au reflux pendant 3 1/2 heures. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi à température ambiante, filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle / toluène (1:9).
On obtient 2,40 g du produit attendu sous forme d'une huile épaisse incolore.
Rendement : 70 %.

5.4. Acide 7-[(6-cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxylique.

A une solution refroidie à 0°C de 2,39 g (6,43 mmoles) de 7-[(6-cyanonaphtalèn-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxylate de méthyle dans 25 ml de THF et 8 ml d'eau, on ajoute 3,88 g (92,47 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté, puis on agite à température ambiante pendant 24 heures. On évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite puis on lave la solution aqueuse à l'éther diéthylique. Le pH de la phase aqueuse est ensuite ajusté à pH 2 par l'addition d'acide chlorhydrique 1N. On extrait à l'acétate d'éthyle et on sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec.
On obtient 1,20 g de produit sous forme d'huile incolore.
Rendement : 52 %.

5.5. 7-[(6-Cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-*N*-(phénylméthyl)-

1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxamide.

A une solution de 0,50 g (1,40 mmoles) d'acide 7-[(6-cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxylique dans 10 ml de dichlorométhane et 2 ml de diméthylformamide à 5°C, on ajoute 0,16 ml (1,46 mmoles) de benzylamine, 0,21 g (1,55 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole, 0,50 ml (2,87 mmoles) de *N,N*-diisopropyl-N-éthylamine, puis 0,30 g (1,56 mmoles) de *N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide et on agite à température ambiante pendant 14 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec et le résidu est repris dans 200 ml de dichlorométhane. La solution est lavée successivement par une solution aqueuse d'acide citrique 1M, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange de méthanol / dichlorométhane (5:95).
On obtient 0,44 g de produit sous forme d'un solide blanc.
Point de fusion : 181°C
Rendement : 70 %

5.6. Chlorhydrate de 7-[[6-(aminoiminométhyl)naphtalén-2-yl]méthoxy]N-(phénylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxamide.

On chauffe à reflux pendant 8 heures une solution de 0,44 g (0,985 mmoles) de 7-[(6-cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-*N*-(phénylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalène-1-carboxamide, 0,171 g (2,45 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,34 ml (2,45 mmoles) de triéthylamine dans 15 ml d'éthanol absolu. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec et le solide obtenu est trituré dans 10 ml d'eau, essoré et séché sous vide. L'hydroxyamidine est dissoute dans 10 ml d'isopropanol chlorhydrique et la solution est évaporée à sec. On reprend le chlorhydrate dans un mélange de 20 ml de méthanol et 2 ml d'acide acétique et on hydrogène la

solution dans un appareil de Parr à une pression de 45 psi pendant 14 heures à 20°C en présence de 0,40 g de nickel de Raney activé. Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le produit est purifié par HPLC sur phase inverse C18 en éluant par un gradient d'acétonitrile de 0 à 100 % en 180 minutes dans de l'acide chlorhydrique N/1000.
On obtient 0,194 g de produit sous forme de solide blanc.
Point de fusion : 225°C
Rendement : 40 %.

Exemple 6 : (composé N°34)
Acide 6-(aminoiminométhyl)-α-[[8-[[[[(3-méthoxyphényl) méthyl]sulfonyl]amino]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]naphtalène-2-acétique.

6.1. 6-Bromonaphtalène-2-méthanol.

On ajoute goutte à goutte 76 ml (76.0 mmoles) d'une solution d'hydrure de lithium et d'aluminium à 1M dans le tétrahydrofurane à une solution refroidie à - 20°C de 20,0 g (75,44 mmoles) de 6-bromonaphthalène-2-carboxylate de de méthyle dans 325 ml de tétrahydrofurane. On agite le milieu pendant 30 minutes à - 20°C puis on hydrolyse le milieu par addition lente de 3 ml d'eau, 3 ml de soude à 15 % puis 10 ml d'eau. On agite le mélange à température ambiante pendant 1 heure, puis on ajoute 75 g de sulfate de magnésium et on filtre. On évapore à sec le filtrat et on obtient 17,24 g de produit sous forme de solide blanc.
Point de fusion : 154°C
Rendement : 96 %

6.2. 2-Bromo-6-(bromométhyl)naphtalène.

On brome 17,23 g (72,67 mmoles) de 6-bromonaphtalène-2-méthanol en solution dans 500 ml de dichlorométhane à 0°C à l'aide de 2,8 ml (29,1 mmoles) de tribromure de phosphore. On agite le milieu à température ambiante pendant 16 heures puis on hydrolyse par addition de 10 ml de méthanol. On

lave la solution à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec.
On obtient 19,7 g de produit sous forme d'un solide blanc.
Point de fusion : 127°C
Rendement : 90 %

6.3. 6-Bromonaphtalène-2-acétonitrile.

A 16,70 g (55,67 mmoles) de 2-bromo-6-(bromométhyl) naphtalène en solution dans 400 ml de dichlorométhane refroidi à 0°C, on ajoute 9,60 g (61,0 mmoles) de cyanure de tétraéthylammonium puis on agite à température ambiante pendant 3 heures. On lave la solution deux fois à l'eau et on sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec.
On obtient 13,62 g de produit sous forme de solide jaune pâle.
Point de fusion : 115°C
Rendement : 99 %

6.4. 6-Bromonaphtalène-2-acétate d'éthyle.

On ajoute 80 ml d'acide sulfurique concentré à une solution de 13,60 g (55,26 mmoles) de 6-bromonaphtalène-2-acétonitrile en solution dans 140 ml d'éthanol à température ambiante, puis on porte au reflux pendant 2 heures. On évapore la majorité de l'éthanol sous pression réduite puis on verse lentement le mélange sur 400 g de glace pilée. On extrait à l'acétate d'éthyle puis on sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec.
On obtient 15,70 g du produit attendu.
Rendement : 97 %.

6.5. 6-Cyanonaphtalène-2-acétate d'éthyle.

A une suspension dégazée de 8,26 g (28,19 mmoles) de 6-bromonaphtalène-2-acétate d'éthyle et 2,0 g (17,03 mmoles)

de cyanure de zinc dans 20 ml de diméthylfornamide, on ajoute 2,28 g (1,97 mmoles) de tetrakis(triphénylphosphine) palladium(0) et on chauffe le mélange sous azote à 80°C pendant 3 heures. On évapore le milieu réactionnel à sec et on reprend le résidu dans 250 ml d'acétate d'éthyle et on filtre. Le filtrat est lavé trois fois avec 100 ml d'eau, puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec. Le résidu est trituré dans le n-pentane et le précipité blanc obtenu est essoré et séché sous vide.
On obtient 5,88 g de produit.
Point de fusion : 65°C
Rendement : 87 %.

6.6. α-Bromo-6-cyanonaphtalène-2-acétate d'éthyle.

A un mélange de 7,50 g (31,35 mmoles) de 6-cyanonaphtalène-2-acétate d'éthyle et 8,37 g (47,0 mmoles) de *N*-bromosuccinimide dans 75 ml de tetrachlorure de carbone, on ajoute 0,36 g (2,19 mmoles) de 2,2'-azobisisobutyronitrile et on chauffe au reflux pendant 20 heures. On refroidit le milieu réactionnel à 5°C et on filtre. Le filtrat est concentré à un-tier, refroidi de nouveau à 5 °C et refiltré. Le filtrat est évaporé à sec et le produit brut est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle / cyclohexane (1:9).
On obtient 8,20 g de produit sous forme d'une huile.
Rendement : 82 %.

6.7. 6-Cyano-α-[[8-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino] méthyl]5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy] naphtalène-2-acétate d'éthyle.

On chauffe au reflux pendant 2 heures un mélange de 1,30 g (4,09 mmoles) de α-bromo-6-cyanonaphtalène-2-acétate d'éthyle, 0,91 g (3,28 mmoles) de [(7-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl)méthyl]carbamate de 1,1-

diméthyléthyle et 1,10 g (7,96 mmoles) de carbonate de potassium dans 20 ml d'acétonitrile. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec et le résidu est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle / toluène (5:95) puis (1:9).
On obtient 1,06 g de produit sous forme de mousse blanche.
Point de fusion : 78-80°C
Rendement : 63 %.

6.8. Chlorhydrate d'α-[[8-(aminométhyl)5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]-6-cyanonaphtalène-2-acétate d'éthyle.

On ajoute 8 ml de dioxane chlorhydrique à 4N à une solution de 2,17 g (4,22 mmoles) de 6-cyano-α-[[8-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino] méthyl]5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]naphtalène-2-acétate d'éthyle dans 40 ml de dichlorométhane et on agite le mélange à 20°C pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est alors évaporé à sec et le solide est trituré dans de l'éther diéthylique, essoré et séché sous vide.
On obtient 1,85 g de produit.
Rendement : 97 %.

6.9. 6-Cyano-α-[[8-[[[[(3-méthoxyphényl)méthyl]sulfonyl]amino]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]naphtalène-2-acétate d'éthyle.

A une solution de 0,93 g (2,06 mmoles) de chlorhydrate d'α-[[8-(aminométhyl)5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]-6-cyanonaphtalène-2-acétate d'éthyle dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,86 ml (6,17 mmoles) de triéthylamine et 0,68 g (3,33 mmoles) de chlorure de 3-méthoxybenzèneméthanesulfonyle dissout dans 5 ml de dichlorométhane et on agite à 20°C pendant 72 heures. Le milieu réactionnel est dilué dans 100 ml de dichlorométhane puis lavé avec une solution aqueuse d'acide citrique 1M puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de

sodium, filtrée et évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange de méthanol / dichlorométhane (2:98).
On obtient le produit sous forme de mousse blanc cassé.
Rendement : 79 %.

6.10. Chlorhydrate de 6-(aminoiminométhyl)-α-[[8-[[[[(3-méthoxyphényl)méthyl]sulfonyl]amino]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]naphtalène-2-acétate d'éthyle.

On fait barboter pendant 30 minutes un courant de sulfure d'hydrogène dans une solution de 0,967 g (1,62 mmoles) de 6-cyano-α-[[8-[[[[(3-méthoxyphényl)méthyl]sulfonyl]amino]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]naphtalène-2-acétate d'éthyle dans 10 ml de pyridine et 0,5 ml de triéthylamine. Le ballon est ensuite bouchonné et la solution est agitée à température ambiante pendant 36 heures. Le milieu réactionnel est alors évaporé à sec et le résidu est repris avec 100 ml d'acétate d'éthyle. La solution est lavée avec de l'acide citrique aqueux à 1M, puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase oragnique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le résidu est repris dans 10 ml d'acétone, on ajoute 0,5 ml (8,03 mmoles) d'iodure de méthyle et on chauffe au reflux pendant 5 heures. On évapore le milieu à sec et on reprend dans 10 ml de méthanol et on chauffe au reflux pendant 13 heures en présence de 0,50 g (6,49 mmoles) d'acétate d'ammonium. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et le produit est purifié par chromatoflash sur phase inverse C18 en éluant par un mélange d'acétonitrile / acide chlorhydrique 0,01N (1:1).
On obtient 0,30 g de produit.
Rendement : 29 %.

6.11. Chlorhydrate de l'acide 6-(aminoiminométhyl)-α-[[8-[[[[(3-méthoxyphényl)méthyl]sulfonyl]amino]méthyl]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yl]oxy]naphtalène-2-acétique.

On porte au reflux pendant 3 heures une solution de 0,30 g (0,46 mmoles) de chlorhydrate de 6-(aminoiminométhyl)-α-[[8-[[[[(3-méthoxyphényl)méthyl]sulfonyl]amino]méthyl] 5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]naphtalène-2-acétate d'éthyle dans 10 ml d'un mélange acide chlorhydrique 2N / tétrahydrofurane (1:2). Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec et le produit est purifié par chromatoflash sur phase inverse C18 en éluant par un mélange d'acétonitrile / acide chlorhydrique 0,01N (2:3).
On obtient 0,20 g de produit sous forme de solide blanc.
Point de fusion : 180°C
Rendement : 70 %.

Exemple 7 : (composé N°23)
Chlorhydrate de l'acide 3-[[[[[7-[[6-aminoiminométhyl) naphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-1-yl]méthyl]amino]sulfonyl]méthyl]benzoïque.

7.1. 3-[[[[[7-[(6-Cyanonaphtalèn-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-1-yl]méthyl]amino]sulfonyl] méthyl]benzoate de méthyle.

A un mélange refroidi à 5°C de 0,38 g (1,00 mmol) de chlorhydrate de 6-[[[8-(aminométhyl)-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl-]oxy]méthyl]naphtalène-2-carbonitrile et 0,42 ml (3,01 mmoles) de triéthylamine dans 10 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,350 g (1,41 mmoles de 3-[(chlorosulfonyl)méthyl]benzoate de méthyle dissout dans 5 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 72 heures puis on le dilue dans 100 ml de dichlorométhane. La solution est lavée successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique 1N, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La

phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée à sec. On purifie le produit par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange de méthanol / dichlorométhane (2:98).
On obtient 0,479 g de produit sous forme de mousse blanche.
Rendement : 86 %.

7.2. Acide 3-[[[[[7-[(6-cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]méthyl]amino]sulfonyl]méthyl]benzoïque.

On agite pendant 3 heures à température ambiante un mélange de 0,47 g (0,85 mmol) de 3-[[[[[7-[(6-cyanonaphtalèn-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-1-yl]méthyl]amino]sulfonyl]méthyl]benzoate de méthyle et 0,07 g (1,67 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté dans 10 ml de tétrahydrofurane / eau (1:1). On évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite on acidifie la solution aqueuse à pH 1 à l'aide d'acide chlorhydrique 1N. On extrait le produit avec de l'acétate d'éthyle et on sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, filtre et évapore et sec.
On obtient le produit sous forme de mousse blanche.
Rendement : 100 %.

7.3. Chlorhydrate de l'acide 3-[[[[[7-[[6-aminoiminométhyl)cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]méthyl]amino]sulfonyl]méthyl]benzoïque.

On porte au reflux un mélange de 0,47 g (0,85 mmol) d'acide 3-[[[[[7-[[6-cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]méthyl]amino]sulfonyl]méthyl]benzoïque, 0,15 g (2,16 mmoles) de chlorhydrure d'hydroxylamine et 0,56 ml (4,02 mmoles) de triéthylamine dans 10 ml d'éthanol absolu. Après 4 heures, le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est repris par 20 ml d'isopropanol chlorhydrique 0,1N puis évaporé à sec. On hydrogène pendant 14 heures le chlorhydrate à une

pression de 40 psi à 20°C dans 20 ml d'un mélange méthanol / acide acétique (9:1) en présence de 0,30 g de nickel de Raney. Le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le produit est purifié par HPLC sur phase inverse C18 en éluant par un gradient d'acétonitrile de 0 à 100 % en 180 minutes dans l'acide chlorhydrique N/1000.
On obtient 0,167 g de produit sous forme de solide blanc.
Point de fusion : 165°C (décomposition)
Rendement : 32 %.

Exemple 8 : (composé N°14)
Chlorhydrate de 6-[[[8-[[imino[[(3-méthoxyphényl)méthyl]amino]méthyl]amino]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]méthyl]naphtalène-2-carboximidamide.

8.1. 1-(Isothiocyanato)-3-méthoxybenzène.

A un mélange de 2,74 g (20,0 mmoles) de 3-méthoxybenzylamine dissoute dans 20 ml de dichlorométhane et 6,0 g (60,0 mmoles) de carbonate de calcium dans 20 ml d'eau à température ordinaire, on ajoute goutte à goutte en 60 minutes 2,3 ml (30,17 mmoles) de thiophosgène. Après 2 heures, on décante la phase organique et on la lave à l'eau, la sèche sur sulfate de sodium, filtre puis évapore à sec.
On obtient 3,29 g de produit sous forme d'huile.
Rendement : 92 %.

8.2. *N*-[7-(6-cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]-*N'*-[(3-méthoxyphényl)méthyl]thiourée.

On ajoute 0,40 g (2,23 mmoles) de 1-(isothiocyanato)-3-méthoxybenzène à une solution de 0,62 g (1,70 mmoles) de chlorhydrate de 6-[[8-amino-5,6,7,8-tétrahydronaphtalèn-2-yl)oxy]méthyl]naphtalène-2-carbonitrile et 0,50 ml (3,59 mmoles) de triéthylamine dans 27 ml de toluène puis on chauffe le mélange au reflux pendant 30 minutes. On

laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, puis on le lave avec une solution d'acide chlorhydrique 1N. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le produit est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange de méthanol / dichlorométhane (2:98).
On obtient 0,654 g de produit sous forme d'une mousse blanc cassé.
Rendement : 71 %.

8.3. Dichlorhydrate de 6-[[[8-[[imino[[(3-méthoxyphényl) méthyl]amino]méthyl]amino]-5,6,7,8-tétrahydronaphtalén-2-yl]oxy]méthyl]naphtalène-2-carboximidamide.

On fait barboter pendant 30 minutes un courant de sulfure d'hydrogène dans une solution de 0,654 g (1,29 mmoles) de *N*-[7-(6-cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]-*N'*-[(3-méthoxyphényl) méthyl]thiourée dans 10 ml de pyridine et 1 ml de triéthylamine à 20°C. On agite le milieu réacitonnel, ballon bouchonné, pendant 24 heures à cette température. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec et le résidu est repris par 100 ml d'acétate d'éthyle. La solution est lavée avec de l'acide citrique aqueux à 1M puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. La thioamide est reprise par 50 ml d'acétone, mélangée avec 10 ml (160,63 mmoles) d'iodure de méthyle et chauffée au reflux pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec et on obtient 0,871 g d'une poudre jaune. On reprend le produit dans 50 ml de méthanol, on ajoute 3,0 g (38,92 mmoles) d'acétate d'ammonium et on porte le mélange au reflux pendant 3 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec et le produit est purifié par chromatoflash sur phase inverse C18 en éluant par un mélange d'acétonitrile / acide chlorhydrique 0,01N (2:3).
On obtient 0,10 g de produit.

Point de fusion : 220°C
Rendement : 14%.

Exemple 9 : (composé N°24)
Chlorhydrate de 6-[[[8-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]méthyl]bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-3-yl]oxy]méthyl]naphtalène-2-carboximidamide.

9.1. 3-(3-Bromo-4-méthoxybenzène)propanenitrile.

Dans les conditions décrites dans Tetrahydron 30, p.1053 (1974), on brome 2,16 g (13,3 mmoles) de 3-(4-méthoxyphény)propanenitrile en solution dans 13 ml d'acide acétique en présence de 2,19 g (26,6 mmoles) d'acétate de sodium anhydre, par addition de 0,687 ml (13,3 mmoles) de brome à température ambiante. On agite pendant 2 heures puis on verse le milieu réactionnel sur 150 ml d'eau et on extrait plusieurs fois à l'éther diéthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées à sec. On obtient 3,085 g de produit sous forme d'huile.
Rendement : 97 %.

9.2. 4-Méthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène-7-carbonitrile.

A un mélange de 14,5 g (63,00 mmoles) de sodium dans l'ammoniac liquide à - 78°C, on ajoute 50 mg de chlorure de fer (III) puis 8,71 g (36,3 mmoles) de 3-(3-bromo-4-méthoxybenzène)propanenitrile et on agite le milieu à - 78°C pendant 3 heures. On évapore l'ammoniac puis on ajoute du chlorure de sodium puis, lentement, une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. On extrait le milieu au chloroforme et les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées à sec. Le produit est purifié par distillation à pression réduite.
On obtient 2,69 g de produit sous forme d'huile.
Rendement : 47 %.

9.3. 4-Méthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène-7-méthanamine.

On ajoute 1,50 g (9,32 mmoles) de 4-méthoxybicyclo [4.2.0]octa-1,3,5-triène-7-carbonitrile dissout dans 5 ml d'éther à une suspension de 0,45 g (11,84 mmoles) d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 15 ml d'éther. On agite le mélange pendant 1 heure à température ambiante puis on hydrolyse avec 1 ml d'eau, 1 ml de soude 1N puis 5 ml d'eau. On décante la phase organique et on réextrait la phase aqueuse à l'éther. Les phases organiques rassemblées sont alors lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées à sec. On obtient 1,38 g de produit sous forme d'huile.
Rendement : 91 %.

9.4. [(4-Hydroxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trièn-7-yl) méthyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle.

On ajoute goutte à goutte 37,3 ml (37,3 mmoles) d'une solution de tribromure de bore à 1M dans le dichlorométhane à une solution refroidie à - 78°C de 1,52 g (9,3 mmoles) de 4-méthoxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triène-7-méthanamine dans 30 ml de dichlorométhane. Après l'addition, on agite à - 10°C pendant 1 heure puis on refroidit de nouveau à - 78°C et on hydrolyse avec 20 ml de méthanol. On laisse remonter la température du milieu à l'ambiante puis on dilue avec 50 ml de méthanol et on évapore à sec. Le résidu est coévaporé trois fois avec du benzène. On reprend le produit brut dans 50 ml de tétrahydrofurane et on ajoute 3,89 ml (27,91 mmoles) de triéthylamine et 2,0 g (9,16 mmoles) de dicarbonate de di-tert-butyle. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 14 heures et évaporé à sec. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle et la solution est lavée avec une solution aqueuse froide d'acide chlorhydrique à 0,1N, une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium,

filtrée et évaporée à sec. Le produit est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle / cyclohexane (1:9).
On obtient 1,21 g de produit.
Rendement : 52 %.

9.5. [[(4-[(6-Cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]bicyclo[4.2.0] octa-1,3,5-trién-7-yl] méthyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle.

On chauffe à 80°C pendant 3 heures un mélange de 0,518 g (2,08 mmoles) de [(4-hydroxybicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trièn-7-yl)méthyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle, 0,614 g (2,50 mmoles) de 6-(bromométhyl)naphtalène-2-carbonitrile et 0,465 g (3,37 mmoles) de carbonate de potassium dans 25 ml d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est évaporé à sec et le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle. La solution est lavée avec une solution aqueuse froide d'acide chlorhydrique à 0,1N puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec. Le produit est alors purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle / cyclohexane (1:4).
On obtient 0,412 g de produit.
Rendement : 48 %.

9.6. Chlorhydrate de 6-[[[8-(aminométhyl)bicyclo[4.2.0] octa-1,3,5-trién-3-yl]oxy]méthyl]naphtalène-2-carbonitrile.

A 0°C, on ajoute 1 ml de dioxane chlorhydrique 4N à 0,412 g (0,995 mmoles) de [[(4-[(6-cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy] bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl] méthyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle en solution dans 20 ml de dioxane et on agite le mélange à 0°C pendant 10 heures. Le précipité est essoré, rincé avec du dioxane et séché sous vide.
On obtient 0,244 g de produit.
Point de fusion : 170°C

Rendement : 70 %.

9.7. *N*-[[4-[(6-Cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]bicyclo[4.2.0] octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl]benzèneméthane-sulfonamide.

On ajoute 0,135 g (0,71 mmol) de chlorure d'α-toluène sulfonyle à une solution refroidie à 5°C de 0,244 g (0,696 mmol) de chlorhydrate de 6-[[[8-(aminométhyl)bicyclo [4.2.0]octa-1,3,5-trién-3-yl]oxy]méthyl]naphtalène-2-carbonitrile et 0,211 g (2,09 mmoles) de triéthylamine dans 6 ml de dichlorométhane. La solution est agitée ensuite à 20°C pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est alors évaporé à sec et le résidu est repris dans 100 ml d'acétate d'éthyle. La solution est lavée avec de l'acide chlorhydrique aqueux 1N puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec. Le produit est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle / n-hexane (3:7), puis avec 100 % d'acétate d'éthyle.
On obtient 0,20 g de produit.
Rendement : 61 %.

9.8. Chlorhydrate de 6-[[[8-[[[(phénylméthyl)sulfonyl] amino]méthyl]bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-3-yl] oxy]méthyl]naphtalène-2-carboximidamide.

On fait barboter pendant 5 minutes un courant de H_2S dans une solution de 0,20 g (0,42 mmol) de *N*-[[4-[(6-cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trién-7-yl]méthyl]benzèneméthanesulfonamide dans 8 ml d'un mélange de triéthylamine / pyridine (1:9) à température ambiante. Le récipient est alors bouchonné et la solution est agitée à 20°C pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est évaporé à sec, le résidu est dissout dans 5 ml d'acétone et chauffé au reflux pendant 1 heure en présence de 0,656 g (4,62 mmoles) d'iodure de méthyle. On évapore à sec et la thioamide brute est reprise par 5 ml de méthanol

et chauffée au reflux pendant 2 heures en présence de 0,065 g (0,84 mmol) d'acétate d'ammonium anhydre. Le milieu réactionnel est évaporé à sec et le résidu repris dans 10 ml d'isopropanol chlorhydrique 0,1N puis évapore à sec. Le produit est purifié par HPLC sur phase inverse C18 en éluant par un gradient d'acétonitrile de 0 à 100 % en 180 minutes dans de l'acide chlorhydrique aqueux N/1000. On obtient 0,86 g de produit sous forme de solide blanc.
Point de fusion : 125°C
Rendement : 39 %.

Exemple 10 : (composé N° 57)

3-[[[[[7-[[6-[[(Ethoxycarbonyl)amino)aminoiminométhyl] naphtalén-2-yl]méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl] amino]carbonyl]amino]méthyl]benzoate de méthyle.

A une suspension refroidie à 0°C de 0,18 g (0,335 mmole) de 3-[[[[7-[[6-(aminoiminométhyl)naphtalén-2-yl]méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]amino]carbonyl]amino] méthyl]benzoate de méthyle dans 15 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 0,064 ml (0,37 mmole) de N,N-diisopropyléthylamine puis 0,034 ml (0,35 mmole) de chloroformate d'éthyle. On agite le mélange à température ambiante pendant une heure puis on dilue le mélange réactionnel dans 50 ml d'acétate d'éthyle. La solution est ensuite lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1 N puis avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, et enfin avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le produit brut est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol/dichlorométhane (5:95).
On obtient 0,130 g du produit sous forme d'un solide blanc.
Point de fusion : 118°C (décomposition).
Rendement : 64 %

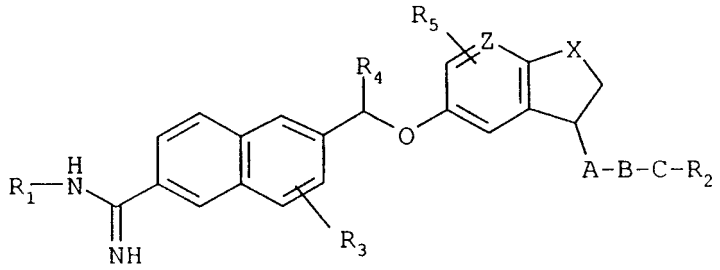
Exemple 11 : (composé N° 84)

Chlorhydrate de 3-[[[[[7-[[6-[amino(hydroxyimino)méthyl] naphtalén-2-yl]méthoxy]1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]méthyl]amino]sulfonyl]méthyl]benzoate de méthyle.

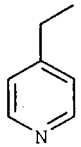
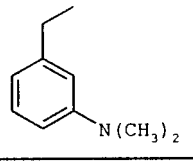
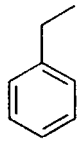
On chauffe au reflux pendant la nuit une solution de 0,50 g (0,90 mmole) de 3-[[[[[7-[(6-cyanonaphtalén-2-yl)méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]méthyl]amino]sylfonyl] méthyl]benzoate de méthyle (cf. exemple 7.1.), 0,154 g (2,22 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 0,31 ml (2,22 mmoles) de triéthylamine dans 10 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est alors évaporé à sec et le résidu est trituré dans de l'eau. Le solide est essoré, rincé avec de l'eau et séché sous vide à 40°C. Le produit brut est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange de méthanol/dichlorométhane (5:95) et le produit obtenu est ensuite transformé en chlorhydrate à l'aide d'éther chlorhydrique, 2N.

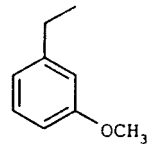
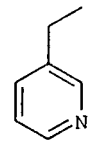
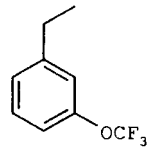
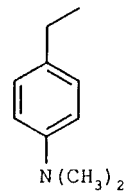
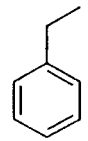
On obtient 0,23 g de produit sous forme de solide blanc.
Point de fusion : 155°C
Rendement : 41 %

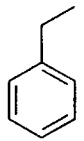
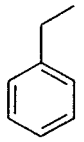
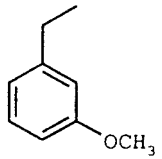
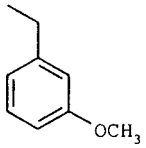
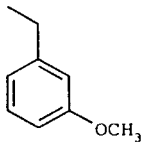
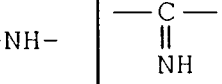
Tableau



(I)

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	B	C	X	Z	F (°C) (HCl)
1	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	175-180*
2	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	134*
3	H		H	H	H	$-(CH_2)_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	125-130

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	B	C	X	Z	F (°C) (HCl)
4	H		H	H	H	-	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	248
5	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	175*
6	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	157
7	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	152-157*
8	H		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	-CO-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	125
9	H	$-CH_2CF_3$	H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	176

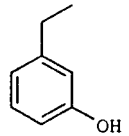
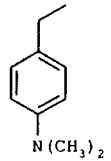
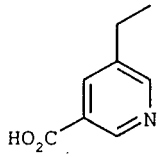
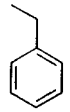
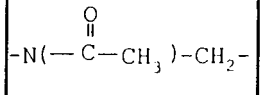
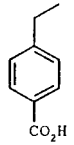
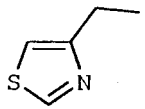
N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	B	C	X	Z	F (°C) (HCl)
10	H		H	H	H	-		$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	105
11	H		H	H	H	-	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	120
12	H		H	H	H	$-CH_2NH-$	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	135-140
13	H		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	250
14	H		H	H	H	-NH-		-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	220

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	B	C	X	Z	F (°C) (HCl)
15	H		H	H	H	-		$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	110
16	H		H	H	H	-		$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	110
17	H		H	H	H	-	-NH-	-CO-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	120
18	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	162
19	H		H	H	H	-	-NH-	$-SO_2-$	$-C(CH_3)_2-CH_2-$	-CH-	145
20	H	$-(CH_2)_3-CF_3$	H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	135

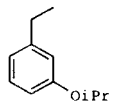
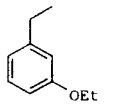
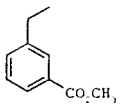
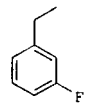
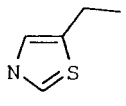
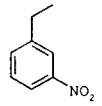
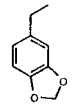
N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	B	C	X	Z	F (°C) (HCl)
21	H		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	-CO-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	125-130
22	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	208
23	H		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	165
24	H		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	-	-CH-	125
25	H		H	H	H	-	-NH-	-CO-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	209-212
26	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	> 260

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	B	C	X	Z	F (°C) (HCl)
27	H		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	145*
28	H		H	H	H	-	-NH-	-CO-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	184*
29	H	$-CH_2CF_3$	H	H	H	-	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	218
30	H	$-CH_3$	H	H	H	-	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	180
31	H		H	H	H	-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	225
32	H		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	135
33	H		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	148

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	B	C	X	Z	F (°C) (HCl)
34	H		H	CO_2H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	180
35	H	tBu	H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	252
36	H		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	78-82
37	H	$-CH_2CH_2CF_3$	H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	160 (dec)
38	H	nBu	H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	172
39	H	$-CH_2CH_2CF_3$	H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	176
40	H		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	-NH-CO-	-CH-	> 250 (dec)
41	H		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	148*

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	B	C	X	Z	F (°C) (HCl)
42	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	180 (dec)
43	H		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	170*
44	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	205* (dec)
45	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-		-CH-	205
46	H		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	260 (dec)
47	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	172

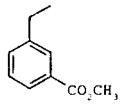
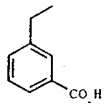
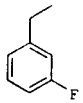
N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	B	C	X	Z	F (°C) (HCl)
48	H		H	H	H	-NH-	-C(NH)-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	240*
49	H		H	H	H	$-CH_2-$	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	163
50	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	168-170
51	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	167
52	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	212 (dec)
53	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	189 (dec)
54	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	174

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	B	C	X	Z	F (°C) (HCl)
55	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	148 (dec)
56	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	158
57	EtOCO		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	118 (base)
58	H		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	129-132
60	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	178
61	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	142
62	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	173

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	B	C	X	Z	F (°C) (HCl)
63	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	174 (dec)
64	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	200 (dec)
65	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	179 (dec)
66	H		H	H	$-CO_2H$	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	156-158 (dec)
67	H		H	H	H	◂NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	170
68	H		H	H	H	⁻⁻NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	170
69	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	175

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	B	C	X	Z	F (°C) (HCl)
70	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	172
71	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	168
72	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	149 (dec)
73	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-NH-CH_2-$	-CH-	180 (dec)
74	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	190 (dec)
75	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	170 (dec)
76	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	173 (dec)

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	B	C	X	Z	F (°C) (HCl)
77	H		H	H	H	◂NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	175 (dec)
78	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	172 (dec)
79	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	200
80	H		H	H	H	◂NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	174
81	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	158
82	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	205 (dec)
83	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-(CH_2)_2-$	-CH-	178

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	B	C	X	Z	F (°C) (HCl)
84	-OH		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	155
85	-OH		H	H	H	$-CH_2-$	-NH-	$-SO_2-$	$-(CH_2)_2-$	-CH-	180
86	H		H	H	H	-NH-	-CO-	-NH-	$-CH_2-N(Et)-$	-CH-	234*

Tous les composés se présentent sous forme de chlorhydrate, sauf les composés marqués par * qui sont des dichlorhydrates.

- "dec" signifie que le composé se décompose à son point de fusion
- "tBu" représente le groupe *tert*-butyle ou 1,1-diméthyléthyle)
- "nBu" représente le groupe butyle linéaire
- "Et" représente le groupe éthyle

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activité thérapeutique.

Les composés de l'invention ont été soumis en particulier à un test d'inhibition du facteur de coagulation VII/VIIa.

Principe du test Ki Facteur VIIa

Ce test a pour but de mesurer l'activité amidolytique du complexe Facteur VIIa/Facteur Tissulaire sur un substrat chromogénique en présence de concentrations variables de l'inhibiteur testé. Un composé est dit inhibiteur compétitif s'il augmente le Km du Facteur VIIa pour son substrat c'est à dire qu'il diminue l'affinité du Facteur VIIa pour son substrat.

Cette activité amidolytique du facteur VIIa, testé à une concentration, est mesurée de façon cinétique (calcul de vitesse) en déterminant le clivage du substrat (deux concentrations testées) au cours du temps à l'aide d'un lecteur de microplaque qui détermine la libération de para-nitroaniline en mesurant l'absorbance à 405 nm. Le composé est testé à 7 concentrations.

La détermination du Ki est faite selon la méthode de Dixon dans laquelle on trace 1/vitesse en fonction de la concentration du composé et pour chaque concentration de substrat (S1 et S2).

Le point d'intersection des droites de régression linéaire projeté sur l'axe des x détermine la concentration d'inhibiteur correspondant à - Ki.

Réactifs biologiques

- Le Facteur VIIa utilisé est humain recombinant (produit dans des cellules CHO)
- Le Facteur Tissulaire est humain recombinant (produit dans E. Coli) et correspond à la partie soluble extracellulaire (acides aminés 1 à 219). Les complexes FVIIa/Facteur Tissulaire sont

préalablement formés en incubant le Facteur VIIa et le Facteur Tissulaire dans un rapport de concentration molaire de 1/5 en présence de chlorure de calcium à 5 mM et utilisé à la concentration finale de 3,75 nM de FVIIa en présence de 18,75 nM de FT.

- tampon TBSA : Tris 50 mM pH7,5, chlorure de sodium 100 mM, BSA 0,1%
- complexe FVIIa/FT utilisé à 3,75 nM/18,75 nM en tampon TBSA + chlorure de calcium 5 mM
- substrat chromogénique CBS-3447 (HD-CHG-But-Arg-pNA) utilisé à 0,66 et 2,64 mM
- composés testés mis en solution à 1 mM

Schéma expérimental

Les réactifs sont déposés dans l'ordre suivant (sans incubation; concentrations finales)

Composé	Substrat	complexe FVIIa/FT
7 concentrations (+ témoin)	S1= 0,66 mM S2= 2,64 mM	3,5nM/18,5 nM
25 µl	50 µl	25 µl (volume par godet)

Les Ki des composés de l'invention sont de préférence inférieurs à 1µM.

Les composés de l'invention ont également fait l'objet d'une étude de leur activité antithrombotique.

Détermination d'une activité anti-thrombotique dans un modèle de shunt artério-veineux.

Principe du test

La formation d'un thrombus TF-dépendant chez le Rat ou le Cobaye est obtenu par la mise en place d'un shunt artério-veineux dans lequel est inséré un fil de coton imprégné de

thromboplastine (Facteur Tissulaire :TF)

Protocole

le Rat, (Sprague Dawley), ou le Cobaye (Hartley), d'un poids moyen de 300-350 g est anesthésié au pentobarbital de sodium (60 mg/kg ip). Une veine fémorale (Rat) ou la veine jugulaire droite (Cobaye) est canulée pour les injections intra-veineuses tandis que la veine jugulaire gauche et l'artère carotide droite sont canulées à l'aide d'un cathéter rempli de soluté physiologique à 0,9 % pour la constitution du shunt. Cinq minutes après l'administration intra-veineuse de plusieurs doses de composé (groupes traités) ou de son solvant (groupe témoin), le shunt est assemblé en connectant les deux cathéters à l'aide d'un tube de plastique souple de 3 mm de diamètre intérieur et de 6 cm de long contenant un fil de coton imprégné de thromboplastine. La circulation sanguine est rétablie pendant 5 min (Rat) ou 10 min (Cobaye). Le shunt est alors retiré et le fil de coton associé au thombus est prélevé et immédiatement pesé.

Expression des résultats

les moyennes (± ESM) des poids de thrombi dans les différents groupes sont déterminées. Les pourcentages de diminution du poids de thrombus pour chaque groupe traité, comparativement au groupe témoin, sont calculés afin de déterminer une DA_{50}, dose de composé inhibant de 50 % le poids de thrombus chez les animaux témoins.

Les DA_{50} des composés de l'invention sont de préférence inférieurs à 10 mg/kg.

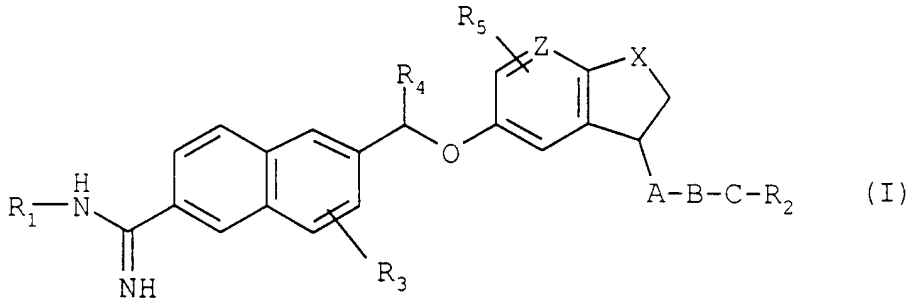
Les résultats de ces essais biologiques ont montré que les composés de l'invention présentent des propriétés inhibitrices du facteur VII/VIIa.

A ce titre, ils peuvent être utilisés dans le traitement et la prévention de diverses formes de pathologie impliquant le facteur VII/VIIa et la cascade de coagulation.
Ils peuvent donc être utilisés dans le traitement de la thrombose veineuse, artérielle ou coronaire, la coagulation intravasculaire disséminée, la resténose après angioplastie, la prévention de la réocclusion aggravée suite à une thrombose, la fibrillation atriale, l'embolisme pulmonaire, l'oedème, le choc septique, l'hypercoagulabilité oncologique, le traitement post-pontage cardiaque, l'inflammation, la fibrose pulmonaire ou en prophylaxie pour l'angore instable.

A cet effet, ces composés peuvent être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration orale, parentérale, ou intraveineuse, telles que comprimés, gélules, dragées, capsules, suspension, solutions buvables ou solutions injectables, en association avec des excipients convenables et dosés pour permettre une administration de 0,1 mg à 1 g par jour, en une ou plusieurs prises.
Ils peuvent également être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration transdermique et occulaire.

Revendications

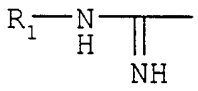
1. Composés de formule (I)



(I)

dans laquelle,

R_1 représente
soit un atome d'hydrogène,
soit un groupe amino,
soit un groupe (C_1-C_4)alkyle,
soit un groupe (C_1-C_6)alcoxycarbonyle,
soit un groupe -OH,

Le groupe  pouvant exister sous sa forme tautomère  ,

R_2 représente
soit un groupe (C_1-C_6)alkyle pouvant être substitué par 1 à 3 atomes de fluor,
soit un groupe cyclohexylméthyle,
soit un groupe 2,3-dihydro-1,4-benzodiox-7-ylméthyle,
soit un groupe benzo-1,3-dioxolan-6-ylméthyle,
soit un groupe phényle, benzyle ou phényléthyle pouvant être substitué sur le groupe phényle par un à trois groupes choisis indépendamment parmi un groupe $-N(CH_3)_2$, un groupe trifluorométhoxy, un groupe méthylthio, un groupe (C_1-C_4)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe amino, un groupe nitro, un groupe (C_1-C_4)alkyle, un groupe trifluorométhoxy, un atome d'halogène, un groupe $-SO_2CH_3$,

un groupe hydroxyle ou un groupe $-COOR_8$ ou $-OCH_2CO_2R_8$, où R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,

soit un groupe $-CH_2Q$, où Q est un groupe hétérocyclique pouvant être substitué par un groupe choisi parmi un groupe $-N(CH_3)_2$, un groupe trifluorométhoxy, un groupe (C_1-C_4)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe amino, un groupe nitro, un groupe (C_1-C_4)alkyle, un groupe trifluorométhoxy, un atome d'halogène, un groupe $-SO_2CH_3$, un groupe hydroxyle ou un groupe $-COOR_8$ ou $-OCH_2CO_2R_8$, où R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,

R_3 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre

soit un atome d'hydrogène ou de fluor,

soit un groupe (C_1-C_4)alkyle,

soit un groupe $-COOH$,

soit un groupe hydroxyle,

soit un groupe $-N(CH_3)_2$,

soit un groupe $-Y-CH_2CO_2H$, où Y représente un atome d'oxygène ou d'azote,

R_4 représente

soit un atome d'hydrogène,

soit un groupe (C_1-C_4)alkyle,

soit un groupe $-(CH_2)_p-COOR_8$, où p est égal à 0, 1 ou 2 et R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,

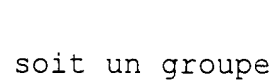
X représente

soit un groupe $-(CH_2)_m-$, où m est égal à 0, 1 ou 2,

soit un groupe $-CR_6R_7-CH_2-$ ou un groupe $-CH_2-CR_6R_7-$, où R_6 et R_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,

soit un groupe $-NH-CO-$ ou $-CO-NH-$,

soit un groupe $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-$, $-N(CH_2CH_3)-CH_2-$ ou $-CH_2-N(CH_2CH_3)$,

soit un groupe  , où W représente un atome d'oxygène ou un groupe NH,

Z représente
soit un groupe -CH-,
soit un atome d'azote,

et -A-B-C- représente
soit un groupe -NH-CO-NH-,
soit un groupe -NH-C(NH)-NH-,
soit un groupe $-(CH_2)_n-CO-NH-$, où n est égal à 0 ou 1,
soit un groupe $-(CH_2)_q-NR_8-SO_2-$, où q est égal à 0, 1 ou 2, et R_8 représente, comme précédemment, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,
soit un groupe $-(CH_2)_q-NH-CO-$, où q est égal à 0 ou 1,
soit un groupe $-CH_2-NH-CO-NH-$,
sous forme de racémate ou d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères ou encore sous forme d'acide ou de base libre ou de sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que
R_1 représente
soit un atome d'hydrogène,
soit un groupe (C_1-C_6)alcoxycarbonyle,
soit un groupe -OH,

R_2 représente
soit un groupe (C_1-C_6)alkyle pouvant être substitué par un groupe trifluorométhyle,
soit un groupe cyclohexylméthyle,
soit un groupe 2,3-dihydro-1,4-benzodiox-7-ylméthyle,
soit un groupe benzo-1,3-dioxolan-6-ylméthyle,
soit un groupe phényle, benzyle ou phényléthyle pouvant être substitué sur le groupe phényle par un à trois groupes choisis indépendamment parmi un groupe $-N(CH_3)_2$, un groupe trifluorométhoxy, un groupe méthylthio, un groupe (C_1-C_4)alcoxy, un groupe trifluorométhyle, un groupe amino, un groupe nitro, un groupe (C_1-C_4)alkyle, un groupe trifluorométhoxy, un atome d'halogène, un groupe $-SO_2CH_3$, un groupe hydroxyle ou un groupe $-COOR_8$ ou $-OCH_2CO_2R_8$, où R_8

représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,
soit un groupe $-CH_2Q$, où Q est un groupe hétérocyclique pouvant être substitué par un groupe choisi parmi un groupe (C_1-C_4)alcoxy, un groupe amino ou un groupe $-COOR_8$, où R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,

R_3 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre
soit un atome d'hydrogène,
soit un groupe -COOH,
soit un groupe $-CH_3$,

R_4 représente
soit un atome d'hydrogène,
soit un groupe -COOH,

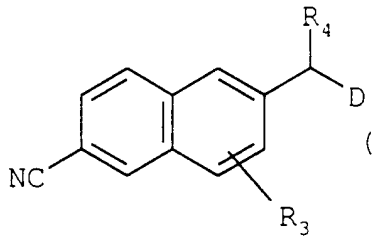
X représente
soit un groupe $-(CH_2)_m-$, où m est égal à 0 ou 2,
soit un groupe $-CR_6R_7-CH_2-$, où R_6 et R_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle,
soit un groupe $-NH-CO-$ ou $-NH-CH_2-$
soit un groupe $-NH-CH_2-$ ou $-CH_2-N(CH_2CH_3)$,

Z représente un groupe -CH-,

et -A-B-C- représente
soit un groupe -NH-CO-NH-,
soit un groupe $-(CH_2)_n-CO-NH-$, où n est égal à 0 ou 1,
soit un groupe $-(CH_2)_q-NR_8-SO_2-$, où q est égal à 0, 1 ou 2, et R_8 représente, un atome d'hydrogène,
soit un groupe $-(CH_2)_q-NH-CO-$, où q est égal à 0 ou 1,
soit un groupe $-CH_2-NH-CO-NH-$,
soit un groupe $-CH_2-CO-NH$,
sous forme de racémate ou d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères ou encore sous forme d'acide ou de base libre ou de sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

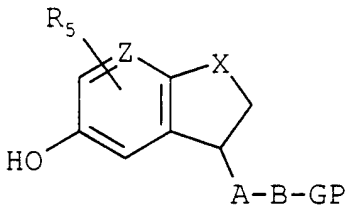
3. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon

la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II)



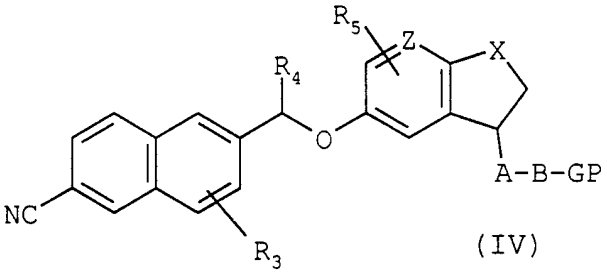
(II)

dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1 ou 2 et D représente un groupement partant avec un composé de formule (III)



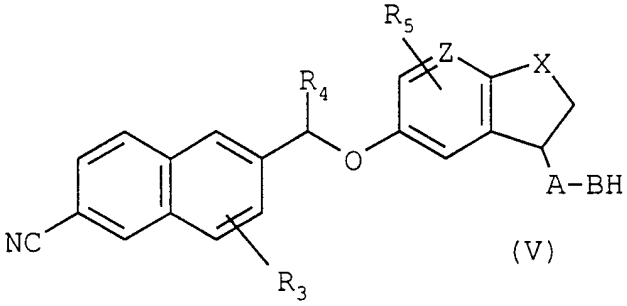
(III)

dans laquelle R_5, X, Z, A, et B sont tels que définis dans la revendication 1 ou 2 et GP représente un groupement protecteur d'amine ou d'acide carboxylique, en présence d'une base pour fournir un composé de formule (IV)



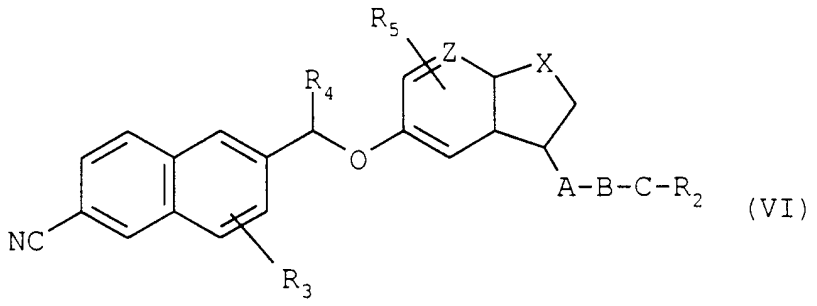
(IV)

qui est déprotégé pour donner un composé de formule (V)



(V)

que l'on fait réagir alternativement avec les différents réactifs suivants, pour obtenir un composé de formule (VI) :



(VI)

- un chlorure de sulfonyle de formule R_2-SO_2Cl, où R_2 est tel que défini dans la revendication 1, lorsque , dans la formule (V), A représente un groupe -$(CH_2)_q$-, où q peut être égal à 0, 1 ou 2 et BH représente un groupe -NHR_8, où R_8 est tel que défini dans la revendication 1, pour donner un composé de formule (VI), dans laquelle A représente un groupe -$(CH_2)_q$-, où q peut être égal à 0, 1 ou 2, B représente un groupe -NR_8- et C représente un groupe -SO_2-,

- un isocyanate de formule R_2-N=C=O, ou bien d'abord le triphosgène, puis une amine de formule R_2-NH_2, où R_2 est dans les deux cas tel que défini dans la revendication 1, lorsque, dans la formule (V), A représente un groupe -$(CH_2)_q$-, où q peut être égal à 0 ou 1 et BH représente une fonction amine, pour donner un composé de formule (VI), dans laquelle A représente un groupe -NH- ou -CH_2-NH-, B représente un groupe -CO- et C représente un groupe -NH-,

- un chlorure d'acide de formule R_2-COCl, en présence d'une base organique ou bien un acide carboxylique de formule R_2-CO_2H, en présence d'un agent de couplage, où R_2 est dans les deux cas tel que défini dans la revendication 1, lorsque, dans la formule (V), A représente un groupe -$(CH_2)_q$-, où q peut être égal à 0 ou 1 et BH représente une fonction amine, pour donner un composé de formule (VI), dans laquelle A représente un groupe -$(CH_2)_q$-, où q peut être égal à 0 ou 1, B représente un groupe -NH- et C représente un groupe -CO-,

- une amine de formule R_2-NH_2, où R_2 est tel que défini

dans la revendication 1, lorsque, dans la formule (V), A représente un groupe $-(CH_2)_n-$, où n peut être égal à 0 ou 1 et BH représente un groupe $-CO_2H$, pour donner un composé de formule (VI), dans laquelle A représente un groupe $-(CH_2)_n-$, où n peut être égal à 0 ou 1, B représente un groupe -CO- et C représente un groupe -NH-,

- un isothiocyanate de formule $R_2N=C=S$, dans laquelle R_2 et tel que défini dans la revendication 1, lorsque dans la formule (V), A représente un groupe $-(CH_2)_q-$, où q est égal à 0 ou 1 et BH représente une fonction amine, pour donner une thiourée que l'on transforme en guanidine par alkylation avec l'iodure de méthyle, puis que l'on substitue avec une source d'ammoniac, pour obtenir un composé de formule (VI), dans laquelle A-B-C- représente un groupe -NH-C(NH)-NH-,

composé de formule (VI), auquel on fait subir un aménagement fonctionnel du groupement nitrile en groupement hydroxylamidine, composé de formule (I), où R_1 est un groupe OH, puis que l'on réduit en amidine pour obtenir un composé de formule (I), que l'on fait éventuellement réagir avec un chloroformiate d'alkyle en présence d'une base pour obtenir un composé de formule (I), où R_1 est un groupe (C_1-C_6)alkoxycarbonyle.

4. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon la revendication 1 ou 2.

5. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1 ou 2 en association avec tout excipient pharmaceutiquement acceptable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter ional Application No
PCT/FR 00/01087

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C257/18 C07D213/40 A61K31/17 A61K31/18 A61P7/00
C07C275/26 C07C275/24 C07C311/27 C07C311/13 C07C311/04
C07C279/16 C07D213/34 C07D215/22 C07D215/08 C07D277/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 798 295 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 1 October 1997 (1997-10-01) claims ---	1-4
A	EP 0 540 051 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 5 May 1993 (1993-05-05) claims ---	1-4
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 02, 31 March 1995 (1995-03-31) & JP 06 327488 A (DAI ICHI SEIYAKU CO LTD), 29 November 1994 (1994-11-29) abstract -----	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 July 2000	04/08/2000

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Pauwels, G

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte. ..ional Application No
PCT/FR 00/01087

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D277/24 A61K31/44 A61K31/425 C07C311/35 C07D213/79
C07D277/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 July 2000	

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Pauwels, G

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter ..onal Application No
PCT/FR 00/01087

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0798295 A	01-10-1997	AU 688628 B	12-03-1998
		AU 3994295 A	19-06-1996
		FI 972326 A	02-06-1997
		JP 3004362 B	31-01-2000
		NO 972482 A	01-08-1997
		NZ 296210 A	27-05-1998
		US 5869501 A	09-02-1999
		CA 2206532 A	06-06-1996
		CN 1167484 A	10-12-1997
		HU 77313 A	30-03-1998
		WO 9616940 A	06-06-1996
		PL 320486 A	29-09-1997
EP 0540051 A	05-05-1993	AT 136293 T	15-04-1996
		AU 666137 B	01-02-1996
		AU 2747092 A	06-05-1993
		CA 2081836 A	01-05-1993
		CN 1072677 A,B	02-06-1993
		CN 1168885 A	31-12-1997
		CN 1168886 A	31-12-1997
		CZ 284381 B	11-11-1998
		DE 69209615 D	09-05-1996
		DE 69209615 T	09-01-1997
		DK 540051 T	06-05-1996
		ES 2088073 T	01-08-1996
		FI 924932 A	01-05-1993
		GR 3019832 T	31-08-1996
		HK 1002999 A	30-09-1998
		HR 921147 B	30-04-1999
		HR 921147 A	31-10-1995
		HU 65890 A	28-07-1994
		IL 103564 A	06-12-1998
		JP 10291931 A	04-11-1998
		JP 2879718 B	05-04-1999
		JP 5208946 A	20-08-1993
		KR 205152 B	01-07-1999
		MX 9206295 A	01-08-1993
		NO 302948 B	11-05-1998
		NZ 244936 A	26-05-1995
		PL 170312 B	29-11-1996
		RU 2139851 C	20-10-1999
		SK 327692 A	13-04-1999
		US 5962695 A	05-10-1999
		US 5576343 A	19-11-1996
		US 5620991 A	15-04-1997
		US 5866577 A	02-02-1999
		ZA 9208276 A	06-05-1993
JP 06327488 A	29-11-1994	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den ...e internationale No
PCT/FR 00/01087

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C257/18 C07D213/40 A61K31/17 A61K31/18 A61P7/00
C07C275/26 C07C275/24 C07C311/27 C07C311/13 C07C311/04
C07C279/16 C07D213/34 C07D215/22 C07D215/08 C07D277/26

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégone °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 798 295 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 1 octobre 1997 (1997-10-01) revendications ---	1-4
A	EP 0 540 051 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 5 mai 1993 (1993-05-05) revendications ---	1-4
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1995, no. 02, 31 mars 1995 (1995-03-31) & JP 06 327488 A (DAI ICHI SEIYAKU CO LTD), 29 novembre 1994 (1994-11-29) abrégé -----	1-4

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée
"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
28 juillet 2000	04/08/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Pauwels, G

2

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. .e internationale No
PCT/FR 00/01087

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D277/24 A61K31/44 A61K31/425 C07C311/35 C07D213/79
C07D277/28

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
28 juillet 2000	

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Pauwels, G

2

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 00/01087

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0798295 A	01-10-1997	AU 688628 B	12-03-1998
		AU 3994295 A	19-06-1996
		FI 972326 A	02-06-1997
		JP 3004362 B	31-01-2000
		NO 972482 A	01-08-1997
		NZ 296210 A	27-05-1998
		US 5869501 A	09-02-1999
		CA 2206532 A	06-06-1996
		CN 1167484 A	10-12-1997
		HU 77313 A	30-03-1998
		WO 9616940 A	06-06-1996
		PL 320486 A	29-09-1997
EP 0540051 A	05-05-1993	AT 136293 T	15-04-1996
		AU 666137 B	01-02-1996
		AU 2747092 A	06-05-1993
		CA 2081836 A	01-05-1993
		CN 1072677 A,B	02-06-1993
		CN 1168885 A	31-12-1997
		CN 1168886 A	31-12-1997
		CZ 284381 B	11-11-1998
		DE 69209615 D	09-05-1996
		DE 69209615 T	09-01-1997
		DK 540051 T	06-05-1996
		ES 2088073 T	01-08-1996
		FI 924932 A	01-05-1993
		GR 3019832 T	31-08-1996
		HK 1002999 A	30-09-1998
		HR 921147 B	30-04-1999
		HR 921147 A	31-10-1995
		HU 65890 A	28-07-1994
		IL 103564 A	06-12-1998
		JP 10291931 A	04-11-1998
		JP 2879718 B	05-04-1999
		JP 5208946 A	20-08-1993
		KR 205152 B	01-07-1999
		MX 9206295 A	01-08-1993
		NO 302948 B	11-05-1998
		NZ 244936 A	26-05-1995
		PL 170312 B	29-11-1996
		RU 2139851 C	20-10-1999
		SK 327692 A	13-04-1999
		US 5962695 A	05-10-1999
		US 5576343 A	19-11-1996
		US 5620991 A	15-04-1997
		US 5866577 A	02-02-1999
		ZA 9208276 A	06-05-1993
JP 06327488 A	29-11-1994	AUCUN	