

②② Date de dépôt : 14.04.00.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 19.10.01 Bulletin 01/42.

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

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : UNIVERSITE DE CAEN BASSE
NORMANDIE — FR.

⑦② Inventeur(s) : RAULT SYLVAIN, HINSCHBERGER
ANTOINE, DAUPHIN FRANCOIS, BOULOUARD
MICHEL et KERVABON ALINE ep. DUMUIS.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET MALEMONT.

⑤④ IMINO-ETHERS DE BENZO [h][1,6] NAPHTYRIDINES ET D'AZEPINO [3,2-c] QUINOLEINES, LEUR PROCEDE
DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

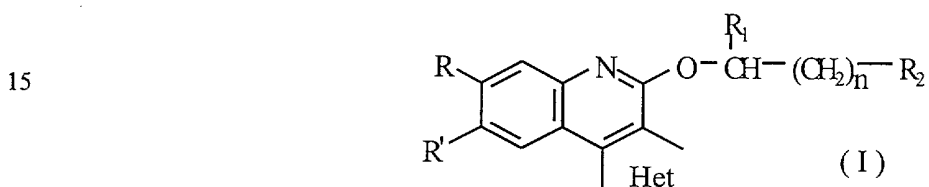
⑤⑦ La présente invention a pour objet des imino-éthers
de benzo [h] [1, 6] naphthyridines et d'azépino [3, 2-c] quino-
léines, ainsi que leurs sels et éventuels isomères et mélan-
ges d'isomères. Elle a également pour objet l'application
thérapeutique de ces dérivés et sels, notamment en tant
que médicament antagoniste vis-à-vis de la réponse produi-
te par la sérotonine et de médicament antidépresseur ou
destiné aux traitements des troubles mnésiques.



Imino-éthers de benzo[h][1,6]naphtyridines et d'azépino[3,2-c]quinoléines, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet des dérivés éthers de benzo[h][1,6]naphtyridines et d'azépino[3,2-c]quinoléines dont le cycle benzénique peut être substitué ou non, ainsi que leurs sels ; elle concerne également un procédé de préparation desdits dérivés et sels et l'application de ces dérivés et sels en thérapeutique humaine ou animale.

Plus précisément, selon la présente invention, il est proposé des composés de formule :



dans laquelle :

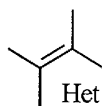
- n est égal à zéro ou 1 ;
- R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
- R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe phényle substitué par un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe alkoxy en C₁-C₄ ;
- R₂ représente un groupe de formule NR₃R₄ dans laquelle R₃ et R₄, qui sont identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ ; ou un groupe hétérocyclique de formule :



dans laquelle m et m' valent, indépendamment l'un de l'autre, 0, 1 ou 2 avec m+m' ≥ 1 et R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₈, alcényle en C₂-C₆, phényle ou benzyle, ledit groupe phényle ou le noyau phényle dudit groupe benzyle pouvant être substitué par un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ ou alkoxy en C₁-C₄ ; et

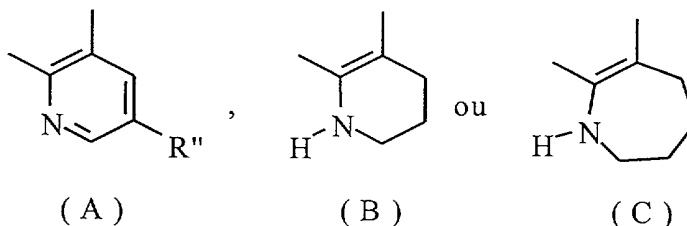
- le fragment de formule :

5



représente un groupe de formule :

10



15

où R'' représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ;

20

ainsi que les sels des composés ci-dessus, notamment les sels pharmaceutiquement acceptables.

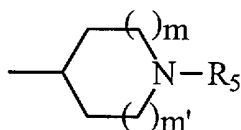
25

Parmi les composés et sels susmentionnés, on peut citer en particulier :

30

- (a) ceux de formule (I) dans laquelle $n = 0,1$, et leurs sels ;
- (b) ceux de formule (I) dans laquelle, parmi R et R', l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un atome d'halogène, et leurs sels ;
- (c) ceux de formule (I) dans laquelle $R=R'=H$, et leurs sels ;
- (d) ceux de formule (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle, et leurs sels ;
- (e) ceux de formule (I) dans laquelle R_2 représente un groupe diméthylamino, et leurs sels ;
- (f) ceux de formule (I) dans laquelle R_2 représente un groupe de formule

45



50

où le couple $(m, m') = (0,1)$ ou $(0,2)$ ou $(1,1)$ et R_5 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 , alcényle en C_2-C_6 , benzyle ou benzyle substitué par un atome d'halogène, et leurs sels ;

5

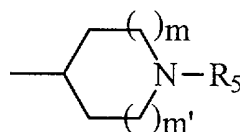
- (g) ceux de formule (I) dans laquelle  représente un groupe de formule (A) où R'' est un atome d'halogène ou (B) ou (C), et leurs sels.

10

Par ailleurs, parmi les composés et sels selon l'invention, préférence est actuellement donnée à :

15

- (h) ceux de formule (I) dans laquelle $n=0$; $R_1=H$; R_2 représente un groupe de formule



20

où le couple $(m,m') = (1,1)$ et R_5 représente un groupe alkyle en C_1-C_5 ;

25



représente un groupe de formule (A) où $R'' = Cl$, (B) ou (C) ; et le couple $(R,R') = (H,H)$, (H,Cl) ou (Cl,H) et leurs sels ; et

30

- (i) ceux de formule (I) dans laquelle $n = 1$; $R_1 = \text{phényle}$; R_2 est un groupe NR_3R_4 où $R_3 = R_4 = \text{alkyle en } C_1-C_4$;

35



représente un groupe de formule (A) où $R'' = Cl$, (B) ou (C) ; et le couple $(R,R') = (H,H)$; et leurs sels.

40

La présente invention englobe également dans son domaine de protection tous les isomères possibles et mélanges d'isomères possibles des composés de formule (I), ainsi que les métabolites et les précurseurs métaboliques des composés de formule (I), c'est-à-dire des composés possédant une formule différente de la formule (I) mais qui, par administration à un être vivant, humain ou animal, sont convertis directement ou indirectement in vivo en composés de formule (I).

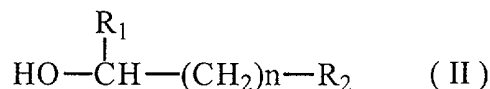
45

Les sels des composés de l'invention comprennent les sels d'addition d'un acide minéral, par exemple l'acide nitrique, chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, perchlorique ou phosphorique, ou d'un acide organique, par exemple l'acide acétique, propionique, glycolique, lactique, oxalique, malonique, malique, fumarique, maléique, tartrique, citrique, benzoïque, cinnamique, mandélique ou salicylique.

50

La présente invention comprend en outre un procédé de préparation des composés de formule (I). Ce procédé comprend :

- 5 - la formation d'un alcoolate à partir de l'alcool de formule :

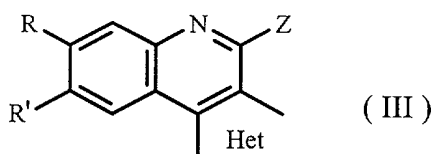


10

où n, R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la formule (I), et

- la réaction avec l'alcoolate susmentionnée d'un composé de formule :

15



20

dans laquelle Het, R et R' ont la même signification que dans la formule (I) et Z représente un groupe apte à être substitué par une réaction de substitution nucléophile, tel qu'un halogène (notamment le chlore).

25

La formation susvisée de l'alcoolate est de préférence effectuée par réaction de l'alcool (II) avec un hydrure métallique, en particulier un hydrure de métal alcalin tel que NaH par exemple ; cette réaction est avantageusement effectuée en présence d'un solvant n'ayant pas d'influence néfaste sur ladite réaction, par exemple du DMF ou du toluène et à chaud (de préférence 80°- 100°C) et en atmosphère inerte (argon ou azote par exemple).

30

La réaction de l'alcoolate avec le composé de formule (III) peut être effectuée dans un solvant (toluène ou DMF par exemple) et à chaud (reflux du solvant par exemple) ou sous pression [5 à 6 bars(5-6.10⁵Pa), 220° - 240°C par exemple].

35

La salification des composés de formule (I) est réalisée par réaction avec un acide minéral ou organique, de préférence dans un solvant approprié et à chaud, suivie d'une cristallisation du sel par utilisation d'un bain glacé.

40

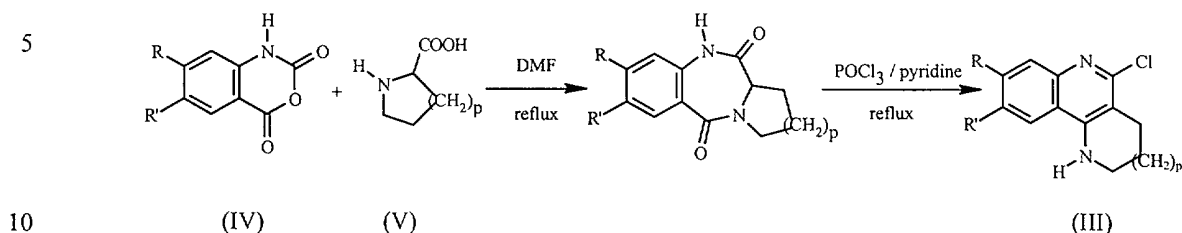
Les alcools de formule (II) sont connus et décrits dans la littérature ou peuvent être obtenus par des procédés connus. Ainsi, par exemple les N-alkyl-pipéridines hydroxylées sont synthétisées par N-alkylation des esters pipéridines appropriées puis réduction de la fonction ester en groupe hydroxyle au moyen de LiAlH₄ (*J.Med.Chem.*, 23, pp 848-851, 1980 et *J.Med.Chem.*, 36, pp 4121-4123, 1993).

45

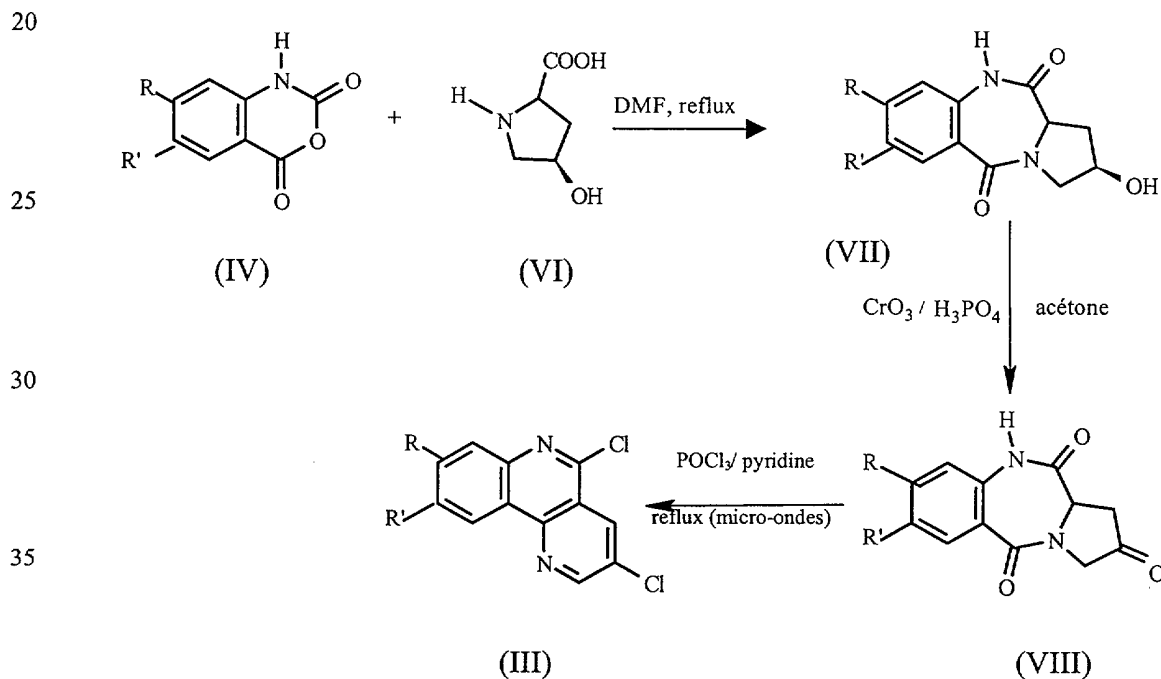
De même, les composés de formule (III) sont connus ou peuvent être préparés par des procédés connus. Ainsi, La synthèse des dérivés chlorotétrahydrobenzo[h][1,6]naphtyridines et chlorotétrahydro-1H-azépino[3,2-c]quinoléines peut être réalisée respectivement par condensation de l'anhydride isatoïque (IV) avec la L-proline [(V),p = 1] ou de l'anhydride isatoïque (IV) avec l'acide D,L-

50

pipécolinique [(V), p= 2], suivie d'une réaction de réarrangement obtenue en présence d'oxychlorure de phosphore (POCl₃) de préférence dans la pyridine et au reflux :



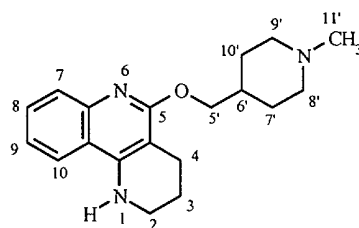
La synthèse de la dichlorobenzo[h][1,6]naphtyridine peut quant à elle être effectuée par condensation de l'anhydride isatoïque (IV) avec la trans-4-hydroxyproline (VI) pour obtenir un composé hydroxylé (VII), suivie de l'oxydation du groupement hydroxyle dudit composé (VII), notamment par un mélange CrO₃ / H₃PO₄, dans l'acétone, pour obtenir le composé (VIII) qui est pour sa part soumis à une réaction de réarrangement en présence de POCl₃ de préférence dans la pyridine et au reflux :



Les méthodes de synthèse des composés cités ci-dessus sont notamment décrites dans les documents suivants : *Chem. Rev.*, 94, pp 433-465, 1994 ; *Tetrahedron. Lett.*, 30, pp 6221-6222, 1989 ; *Tetrahedron. Lett.*, 36, pp 6673-6674, 1995 ; *Tetrahedron Lett.*, 38, 2271-2274, 1997 ; et *Acta Cryst.*, C55, part 4, IUC 9900022, 1999.

Les exemples suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention :

Exemple 1 : 5-[(N-méthylpipéridin-4-yl)-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[h][1,6]naphthyridine, fumarate (1)



5

10 Par mélange de 1,2 g (9 mmoles, 1,5 éq.) de 1-méthyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 25 ml de DMF anhydre et de 0,95 g (31,6 mmoles, 3,5 éq.) d'hydruide de sodium (dispersion à 80 % dans une huile minérale), on obtient une suspension qui est agitée sous atmosphère inerte et chauffée à 80-100°C pendant 45 minutes.

15

On ajoute ensuite 1,32 g (6 mmoles, 1 éq.) de 5-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-benzo[h][1,6]naphtyridine dilué dans 10 ml de DMF anhydre et le mélange réactionnel est transféré dans un autoclave en acier inoxydable puis porté à une pression de 6 bars (6.10⁵ Pa) à 230-240°C pendant 1 à 2 heures.

20

Après refroidissement, la suspension est filtrée et évaporée sous pression réduite et le résidu est repris dans l'eau et extrait avec de l'éther éthylique.

25

La phase organique est lavée trois fois à l'eau, séchée sur MgSO₄, purifiée sur charbon végétal, filtrée et évaporée sous pression réduite.

On obtient une huile orangée constituée par le composé recherché. Celui-ci est purifié sur gel de silice avec un mélange chloroforme/méthanol comme éluant (v/v, 90/10).

30

L'huile susmentionnée est dissoute dans de l'isopropanol qui est porté au reflux, puis on ajoute 0,22 g (1,8 mmole, 1,3 éq.) d'acide fumarique. La solution est maintenue au reflux pendant une dizaine de minutes.

35

Après refroidissement, le ballon de réaction est plongé dans un bain de glace ; le sel formé (fumarate) est alors filtré sur fritté, essoré avec de l'éther éthylique et séché en étuve.

On obtient le sel (1) avec un rendement de 19% (0,5 g, poudre blanche).

40

RMN ¹H (DMSO-d⁶) : δ ppm = 7.90 (d, ³J_{H₁₀H₉} = 8.1 Hz, 1H, H₁₀) ; 7.51 (d, ³J_{H₇H₈} = 8.1 Hz, 1H, H₇) ; 7.45 (t, ³J = 6.7 Hz, 1H, H₈) ; 7.22 (t, ³J = 7.1 Hz, 1H, H₉) ; 7.06 (s, 1H, NH) ; 6.53 (s, 2H, CH=CH) ; 4.21 (d, ³J_{H_{5'}H_{6'}} = 5.4 Hz, 2H, H_{5'}) ; 3.34 (m, 2H, H₂) ; 3.14 (d, ²J_{H_{8'}H_{8'}} = ²J_{H_{9'}H_{9'}} = 11.1 Hz, 2H, H_{8'}, H_{9'}) ; 2.62 (m, 2H, H₄) ; 2.50 (m, 2H, H₈, H₉) ; 2.47 (s, 3H, H_{11'}) ; 1.84 (m, 5H, H_{6'}, H_{7'}, H_{10'}) ; 1.53 (m, 2H, H₃).

45

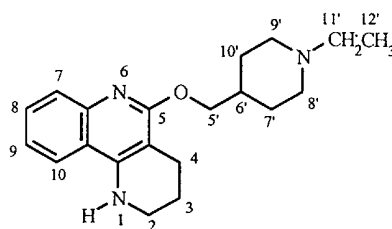
Point de fusion = 125°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ = 3358 (NH) ; 2944 ; 1636 (C=O) ; 1592 ; 1355 ; 1322 ; 1269 ; 1206 ; 1158 ; 974.

50

Analyse (C₂₃H₂₉N₃O₅)

Exemple 2 : 5-[(N-éthylpipéridin-4-yl)-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-benzo[h][1,6]naphtyridine, fumarate (2)



Selon le même mode opératoire que dans l'exemple 1, on met en oeuvre 0,98 g (6,8 mmol, 1,5 éq.) de 1-éthyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 25 ml de DMF anhydre, 0,71 g (23,6 mmol, 3,5 éq.) d'hydru de sodium et 1 g (4,6 mmol, 1 éq.) de 5-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-benzo[h][1,6]naphtyridine.

Après purification sur gel de silice, l'huile obtenue est diluée dans de l'isopropanol auquel on ajoute 0,19 g (1,6 mmol, 1,3 éq.) d'acide fumarique pour obtenir le sel recherché.

Le sel (2) est obtenu avec un rendement de 14% (0,28 g, poudre blanche).

RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ ppm = 7.90 (d, ³J_{H₁₀H₉} = 7.9 Hz, 1H, H₁₀) ; 7.51 (d, ³J_{H₇H₈} = 7.6 Hz, 1H, H₇) ; 7.45 (t, ³J = 7.2 Hz, 1H, H₈) ; 7.22 (t, ³J = 7.2 Hz, 1H, H₉) ; 7.07 (s, 1H, NH) ; 6.51 (s, 2H, CH=CH) ; 4.21 (d, ³J_{H₅'H₆'} = 5.9 Hz, 2H, H₅') ; 3.34 (m, 2H, H₂) ; 3.23 (d, ²J_{H₈'H₈'} = ²J_{H₉'H₉'} = 11.6 Hz, 2H, H₈', H₉') ; 2.74 (m, 2H, H₈', H₉') ; 2.62 (t, 2H, H₄) ; 2.47 (m, 2H, H₁₁') ; 1.86 (m, 5H, H₆', H₇', H₁₀') ; 1.56 (m, 2H, H₃) ; 1.12 (t, ³J_{H₁₂'H₁₁'} = 7.2 Hz, 3H, H₁₂').

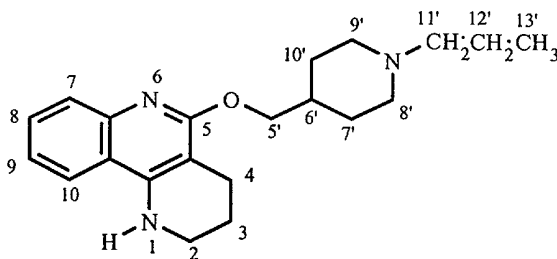
Point de fusion = 220°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ = 3378 (NH) ; 3054 ; 2934 ; 2858 ; 1690 (C=O) ; 1637 ; 1594 ; 1573 ; 1531 ; 1420 ; 1359 ; 1318 ; 1195.

Masse : EI (m/z) : 325 (M⁺) ; 201 ; 125 ; 110 ; 97 ; 84.

Analyse (C₂₄H₃₁N₃O₅)

Exemple 3 : 5-[(N-propylpipéridin-4-yl)-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-benzo[h][1,6]naphtyridine, fumarate (3)



Selon le même mode opératoire que dans l'exemple 1, on met en oeuvre 5,4 g (34,4 mmol, 1,5 éq.) de 1-propyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 70 ml de

DMF anhydre, 3,6 g (0,12 mole, 3,5 éq.) d'hydruure de sodium et 5 g (22,8 mmoles, 1 éq.) de 5-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-benzo[h][1,6]naphtyridine.

Après purification sur gel de silice, 0,71 g (6,1 mmoles, 1,3 éq.) d'acide fumarique est ajouté à l'huile obtenue, diluée dans l'isopropanol, pour obtenir le sel.

5 Le sel (3) est isolé avec un rendement de 11% (1,1 g, poudre jaune).

10 **RMN ^1H (DMSO- d_6)** : δ ppm = 7.90 (d, $^3J_{\text{H}_{10}\text{H}_9} = 8.1$ Hz, 1H, H_{10}) ; 7.51 (d, $^3J_{\text{H}_{7}\text{H}_8} = 8.0$ Hz, 1H, H_7) ; 7.45 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, H_8) ; 7.22 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, H_9) ; 7.05 (s, 1H, NH) ; 6.53 (s, 2H, CH=CH) ; 4.19 (d, $^3J_{\text{H}_5'\text{H}_6'} = 5.7$ Hz, 2H, $\text{H}_{5'}$) ; 3.34 (m, 2H, H_2) ; 3.12 (d, $^2J_{\text{H}_8'\text{H}_8'} = ^2J_{\text{H}_9'\text{H}_9'} = 11.1$ Hz, 2H, $\text{H}_8'\text{H}_9'$) ; 2.62 (t, 2H, H_4) ; 2.50 (m, 2H, $\text{H}_8'\text{H}_9'$) ; 2.31 (m, 2H, $\text{H}_{11'}$) ; 1.82 (m, 5H, $\text{H}_6'\text{H}_7'\text{H}_{10'}$) ; 1.51 (m, 4H, $\text{H}_3\text{H}_{12'}$) ; 0.86 (t, $^3J_{\text{H}_{13'}\text{H}_{12'}} = 7.3$ Hz, 3H, $\text{H}_{13'}$).

Point de fusion = 200°C.

15

IR (KBr) ν cm^{-1} = 3379 (NH) ; 2964 ; 2927 ; 1705 (C=O) ; 1595 ; 1573 ; 1534 ; 1419 ; 1349 ; 1319 ; 1280 ; 1771.

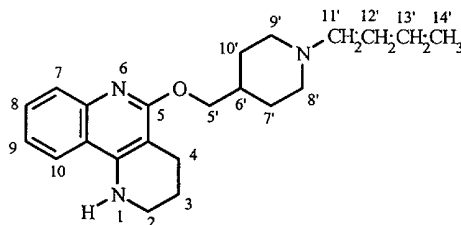
Masse : EI (m/z) : 339 (M^+) ; 200 ; 185 ; 139 ; 124 ; 111 ; 81 ; 69.

20

Analyse ($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$)

Exemple 4 : 5-[(N-butylpipéridin-4-yl)-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-benzo[h][1,6]naphtyridine, fumarate (4)

25



35

Suivant le même protocole que dans l'exemple 1, on met en oeuvre 1,2 g (8 mmoles, 1,5 éq.) de 1-butyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 25 ml de DMF anhydre, 0,71 g (23,7 mmoles, 3,5 éq.) d'hydruure de sodium et 1 g (4,6 mmoles, 1 éq.) de 5-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-benzo[h][1,6]naphtyridine.

40

Après purification sur gel de silice, l'huile obtenue est diluée dans de l'isopropanol, et on ajoute 0,2 g (1,7 mmole, 1,3 éq.) d'acide fumarique pour obtenir le sel.

Le sel (4) est obtenu avec un rendement de 14% (0,3 g, poudre blanche).

45

50 **RMN ^1H (DMSO- d_6)** : δ ppm = 7.90 (d, $^3J_{\text{H}_{10}\text{H}_9} = 8.4$ Hz, 1H, H_{10}) ; 7.51 (d, $^3J_{\text{H}_{7}\text{H}_8} = 8.2$ Hz, 1H, H_7) ; 7.45 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, H_8) ; 7.22 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, H_9) ; 7.06 (s, 1H, NH) ; 6.53 (s, 2H, CH=CH) ; 4.20 (d, $^3J_{\text{H}_5'\text{H}_6'} = 5.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{5'}$) ; 3.34 (m, 2H, H_2) ; 3.18 (d, $^2J_{\text{H}_8'\text{H}_8'} = ^2J_{\text{H}_9'\text{H}_9'} = 11.5$ Hz, 2H, $\text{H}_8'\text{H}_9'$) ; 2.61 (m, 4H, $\text{H}_4\text{H}_8'\text{H}_9'$) ; 2.39 (t, 2H, $\text{H}_{11'}$) ; 1.83 (m, 5H, $\text{H}_6'\text{H}_7'\text{H}_{10'}$) ; 1.51 (m, 4H, $\text{H}_3\text{H}_{12'}$) ; 1.29 (sext, $^3J_{\text{H}_{12'}\text{H}_{13'}} = ^3J_{\text{H}_{13'}\text{H}_{14'}} = 7.3$ Hz, 2H, $\text{H}_{13'}$) ; 0.88 (t, $^3J_{\text{H}_{14'}\text{H}_{13'}} = 7.3$ Hz, 3H, $\text{H}_{14'}$).

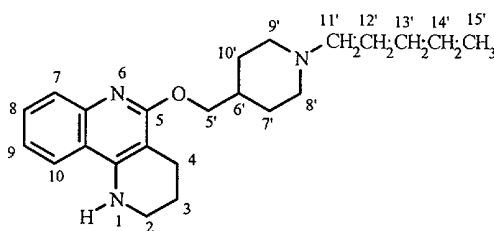
Point de fusion = 210°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ = 3302 (NH) ; 2960 ; 1698 (C=O) ; 1639 ; 1953 ; 1572 ; 1540 ; 1418 ; 1317 ; 1193 ; 1139.

Masse : EI (m/z) : 353 (M⁺) ; 201 ; 153 ; 125 ; 110.

Analyse (C₂₆H₃₅N₃O₅)

Exemple 5 : 5-[(N-pentylpipéridin-4-yl)-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-benzo[h][1,6]naphtyridine, fumarate (5)



En suivant le protocole de l'exemple 1, on met en oeuvre 1,3 g (6,8 mmoles, 1,5 éq.) de 1-pentyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 30 ml de DMF anhydre, 0,72 g (24 mmoles, 3,5 éq.) d'hydruure de sodium et 1 g (4,6 mmoles, 1 éq.) de 5-chloro-tétrahydro-benzo[h][1,6]naphtyridine.

Après purification sur colonne, l'huile obtenue est diluée dans de l'isopropanol et 0,17 g (1,5 mmole, 1,3 éq.) d'acide fumarique est ajouté pour obtenir le sel. Le sel (5) est obtenu avec un rendement de 23% (0,5 g, poudre blanche).

RMN ¹H (DMSO-d⁶) : δ ppm = 7.89 (d, $^3J_{\text{H}_{10}\text{H}_9}$ = 8.2 Hz, 1H, H₁₀) ; 7.51 (d, $^3J_{\text{H}_{7}\text{H}_8}$ = 8.3 Hz, 1H, H₇) ; 7.44 (t, 3J = 7.2 Hz, 1H, H₈) ; 7.21 (t, 3J = 7.1 Hz, 1H, H₉) ; 7.03 (s, 1H, NH) ; 6.50 (s, 2H, CH=CH) ; 4.19 (d, $^3J_{\text{H}_5'\text{H}_6'}$ = 5.5 Hz, 2H, H_{5'}) ; 3.34 (m, 2H, H₂) ; 3.05 (d, $^2J_{\text{H}_8'\text{H}_8'} = ^2J_{\text{H}_9'\text{H}_9'}$ = 10.3 Hz, 2H, H_{8'}, H_{9'}) ; 2.62 (m, 2H, H₄) ; 2.45 (t, $^3J_{\text{H}_{11}'\text{H}_{12}'}$ = 7.6 Hz, 2H, H_{11'}) ; 1.83 (m, 2H, H_{8'}, H_{9'}) ; 1.81 (m, 5H, H_{6'}, H_{7'}, H_{10'}) ; 1.46 (m, 4H, H_{3'}, H_{12'}) ; 1.27 (m, 4H, H_{13'}, H_{14'}) ; 0.87 (t, $^3J_{\text{H}_{15}'\text{H}_{14}'}$ = 6.9 Hz, 3H, H_{15'}).

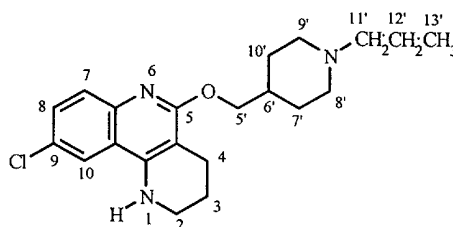
Point de fusion = 212°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ = 3300 (NH) ; 3057 ; 2953 ; 2930 ; 2856 ; 1618 (C=O) ; 1595 ; 1573 ; 1539 ; 1416 ; 1366 ; 1318.

Masse : EI (m/z) : 367 (M⁺) ; 226 ; 200 ; 167 ; 139, 126, 110.

Analyse (C₂₇H₃₇N₃O₅)

Exemple 6 : 9-Chloro-5-[(N-propylpipéridin-4-yl)-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-benzo[h][1,6]naphtyridine, fumarate (6)



En suivant le même protocole que dans l'exemple 1, on met en oeuvre 0,9 g (5,9 mmoles, 1,5 équ.) de 1-propyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 30 ml de toluène, 0,62 g (20,6 mmoles, 3,5 équ.) d'hydrure de sodium et 1 g (3,9 mmoles, 1 équ.) de 5,9-dichloro-1,2,3,4-tétrahydro-benzo[*h*][1,6]naphtyridine.

Après purification sur colonne, la poudre obtenue est diluée dans un mélange isopropanol/acétone et 0,19 g (1,6 mmole, 1,3 équ.) d'acide fumarique est ajouté pour obtenir le sel.

Le sel (6) est obtenu avec un rendement de 12% (0,23 g, poudre blanche).

RMN ¹H (DMSO-*d*⁶) : δ ppm = 8.03 (s, 1H, H₁₀) ; 7.52 (d, ³*J*_{H7H8} = 8.8 Hz, 1H, H₇) ; 7.44 (d, ³*J*_{H8H7} = 8.7 Hz, 1H, H₈) ; 7.14 (s, 1H, NH) ; 6.51 (s, 2H, CH=CH) ; 4.18 (d, ³*J*_{H5'H6'} = 5.5 Hz, 2H, H_{5'}) ; 3.33 (m, 2H, H₂) ; 3.05 (d, ²*J*_{H8'H8'} = ²*J*_{H9'H9'} = 10.7 Hz, 2H, H_{8'}, H_{9'}) ; 2.61 (t, ³*J*_{H4H3} = 5.8 Hz, 2H, H₄) ; 2.43 (m, 2H, H_{8'}, H_{9'}) ; 2.18 (m, 2H, H_{11'}) ; 1.80 (m, 5H, H_{6'}, H_{7'}, H_{10'}) ; 1.49 (m, 4H, H₃, H_{12'}) ; 0.86 (t, ³*J*_{H13'H12'} = 7.2 Hz, 3H, H_{13'}).

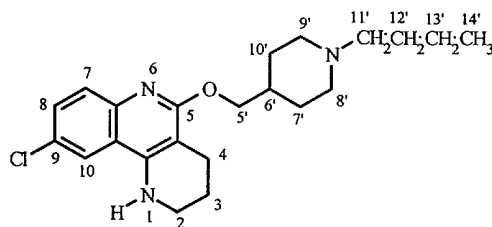
Point de fusion = 230°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ = 3271 (NH) ; 3058 ; 2955 ; 1594 ; 1571 ; 1537 ; 1420 ; 1355 ; 1303 ; 1179 ; 1144.

Masse : EI (m/z) : 373.5 (M⁺) ; 139 ; 111 ; 98.

Analyse (C₂₅H₃₂N₃O₅Cl)

Exemple 7 : 9-Chloro-5-[(*N*-butylpipéridin-4-yl)-méthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-benzo[*h*][1,6]naphtyridine, fumarate (7)



En suivant le mode opératoire de l'exemple 1, on met en oeuvre 1 g (5,9 mmoles, 1,5 équ.) de 1-butyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 30 ml de toluène, 0,62 g (20,6 mmoles, 3,5 équ.) d'hydrure de sodium et 1 g (3,9 mmoles, 1 équ.) de 5,9-dichloro-1,2,3,4-tétrahydro-benzo[*h*][1,6]naphtyridine.

Après purification sur colonne, l'huile obtenue est diluée dans de l'isopropanol et 0,16 g (1,4 mmole, 1,3 équ.) d'acide fumarique est ajouté pour obtenir le sel.

Le sel (7) est obtenu avec un rendement de 8% (0,15 g, poudre jaune pâle).

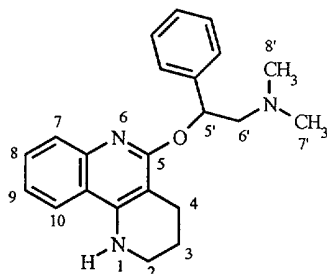
RMN ^1H (DMSO- d_6) : δ ppm = 8.04 (s, 1H, H_{10}) ; 7.52 (d, $^3J_{\text{H}7\text{H}8} = 8.9$ Hz, 1H, H_7) ; 7.44 (d, $^3J_{\text{H}8\text{H}7} = 8.4$ Hz, 1H, H_8) ; 7.15 (s, 1H, NH) ; 6.51 (s, 2H, CH=CH) ; 4.18 (d, $^3J_{\text{H}5'\text{H}6'} = 5.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{5'}$) ; 3.33 (m, 2H, H_2) ; 3.05 (d, $^2J_{\text{H}8'\text{H}8} = ^2J_{\text{H}9'\text{H}9} = 9.6$ Hz, 2H, H_8, H_9) ; 2.61 (t, $^3J_{\text{H}4\text{H}3} = 5.9$ Hz, 2H, H_4) ; 2.48 (m, 2H, H_8, H_9) ; 2.18 (m, 2H, H_{11}) ; 1.80 (m, 5H, $\text{H}_6, \text{H}_7, \text{H}_{10}$) ; 1.45 (m, 4H, $\text{H}_3, \text{H}_{12}$) ; 1.28 (m, 2H, H_{13}) ; 0.88 (t, $^3J_{\text{H}14'\text{H}13} = 7.2$ Hz, 3H, H_{14}).

Point de fusion = 218°C.

IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$ = 3279 (NH) ; 3058 ; 2957 ; 2938 ; 1594 ; 1571 ; 1538 ; 1420 ; 1354 ; 1304 ; 1179 ; 1144.

Analyse ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$)

Exemple 8 : 5-[(1-Phényl-*N,N*-diméthylamino)-éthoxy]-1,2,3,4-tétrahydro-benzo[*h*][1,6]naphtyridine, fumarate (8)



Selon le mode opératoire de l'exemple 1, on met en oeuvre 1,13 g (6,8 mmole, 1,5 éq.) de 1-phényl-*N,N*-diméthylaminoéthanol, dilué dans 25 ml de DMF anhydre, 0,71g (23,7 mmoles, 3,5 éq.) d'hydruure de sodium et 1 g (4,6 mmoles, 1 éq.) de 5-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-benzo[*h*][1,6]naphtyridine.

Après purification sur colonne, l'huile obtenue est diluée dans de l'isopropanol et 0,12 g (1 mmole, 1,3 éq.) d'acide fumarique est ajouté pour obtenir le sel.

Le sel (8) est obtenu avec un rendement de 5% (0,1 g, poudre brun pâle).

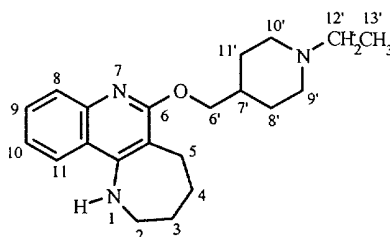
RMN ^1H (DMSO- d_6) : δ ppm = 10.7 (s, 1H, NH^+) ; 7.77 (d, $^3J_{\text{H}10\text{H}9} = 8.0$ Hz, 1H, H_{10}) ; 7.32 (m, 5H, Ph) ; 7.18 (d, $^3J_{\text{H}7\text{H}8} = 8.0$ Hz, 1H, H_7) ; 7.07 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, H_8) ; 6.91 (m, 1H, H_9) ; 6.60 (s, 2H, CH=CH) ; 5.98 (m, 1H, $\text{H}_{5'}$) ; 3.30 (m, 2H, H_2) ; 3.02 (m, 1H, H_6) ; 2.71 (m, 1H, H_6) ; 2.50 (s, 6H, H_8, H_7) ; 2.34 (m, 2H, H_4) ; 1.79 (m, 2H, H_3).

Point de fusion = 150°C.

IR (KBr) $\nu \text{ cm}^{-1}$ = 3429 (NH^+) ; 2963 ; 2918 ; 1732 (C=O) ; 1687 ; 1662 ; 1603 ; 1533 ; 1419 ; 1388 ; 1277 ; 1156.

Analyse ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$)

Exemple 9 : 6-[N-éthylpipéridin-4-yl)-méthoxy]-2,3,4,5-tétrahydro-1H-azépino[3,2-c]quinoléine, fumarate (9)



En suivant le mode opératoire de l'exemple 1, on met en oeuvre 1,4 g (9,6 mmoles, 1,5 équ.) de 1-éthyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 35 ml de DMF anhydre, 1 g (33,3 mmoles, 3,5 équ.) d'hydruide de sodium et 1,5 g (6,4 mmoles, 1 équ.) de 6-chloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-azépino[3,2-c]quinoléine.

Après purification sur gel de silice, l'huile obtenue est diluée dans de l'isopropanol et 0,21 g (1,8 mmole, 1,3 équ.) d'acide fumarique est ajouté pour obtenir le sel.

Le sel (9) est obtenu avec un rendement de 13% (0,39 g, poudre jaune).

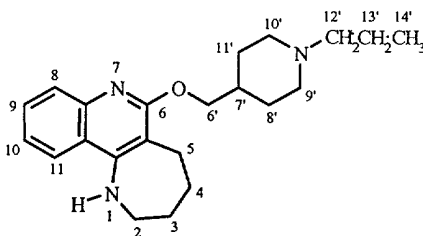
RMN ^1H (DMSO- d_6) : δ ppm = 8.02 (d, $^3J_{\text{H}_{11}\text{H}_{10}} = 8.3$ Hz, 1H, H_{11}) ; 7.54 (d, $^3J_{\text{H}_8\text{H}_9} = 8.2$ Hz, 1H, H_8) ; 7.46 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, H_9) ; 7.24 (t, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, H_{10}) ; 6.61 (s, 1H, NH) ; 6.50 (s, 2H, CH=CH) ; 4.19 (d, $^3J_{\text{H}_6'\text{H}_7'} = 5.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{6'}$) ; 3.42 (m, 2H, H_2) ; 3.16 (d, $^2J_{\text{H}_9'\text{H}_9'} = ^2J_{\text{H}_{10'}\text{H}_{10'}} = 11.1$ Hz, 2H, $\text{H}_9', \text{H}_{10'}$) ; 2.88 (m, 2H, H_5) ; 2.66 (m, 2H, $\text{H}_9, \text{H}_{10}$) ; 2.35 (m, 2H, $\text{H}_{12'}$) ; 1.83 (m, 7H, $\text{H}_3\text{H}_7, \text{H}_8, \text{H}_{11}$) ; 1.51 (m, 2H, H_4) ; 1.10 (t, $^3J_{\text{H}_{13'}\text{H}_{12'}} = 7.1$ Hz, 3H, $\text{H}_{13'}$).

Point de fusion = 126°C.

IR (KBr) ν cm^{-1} = 3417 (NH) ; 2931 ; 2857 ; 1692 (C=O) ; 1591 ; 1571 ; 1523 ; 1416 ; 1358 ; 1320 ; 1225 ; 1132.

Analyse ($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$)

Exemple 10 : 6-[N-propylpipéridin-4-yl)-méthoxy]-2,3,4,5-tétrahydro-1H-azépino[3,2-c]quinoléine, fumarate (10)



En suivant le mode opératoire de l'exemple 1, on met en oeuvre 2 g (12,7 mmol, 1,5 éq.) de 1-propyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 40 ml de DMF anhydre, 1,33 g (44,6 mmol, 3,5 éq.) d'hydru de sodium et 2 g (8,6 mmol, 1 éq.) de 6-chloro-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-azépino[3,2-*c*]quinoléine.

5 Après purification sur gel de silice, l'huile obtenue est diluée dans de l'isopropanol et 0,51 g (4,4 mmol, 1,3 éq.) d'acide fumarique est ajouté pour obtenir le sel.

Le sel (10) est obtenu avec un rendement de 4 % (0,17 g, poudre).

10 **RMN ¹H (DMSO-d₆)** : δ ppm = 8.09 (d, ³J_{H₁₁H₁₀} = 8.5 Hz, 1H, H₁₁) ; 7.61 (d, ³J_{H₈H₉} = 8.3 Hz, 1H, H₈) ; 7.53 (t, ³J = 7.5 Hz, 1H, H₉) ; 7.31 (t, ³J = 7.2 Hz, 1H, H₁₀) ; 6.67 (s, 1H, NH) ; 6.60 (s, 2H, CH=CH) ; 4.26 (d, ³J_{H_{6'}H_{7'}} = 3.8 Hz, 2H, H_{6'}) ; 3.48 (m, 2H, H₂) ; 3.23 (d, ²J_{H_{9'}H_{9'}} = ²J_{H_{10'}H_{10'}} = 9.15 Hz, 2H, H_{9'}, H_{10'}) ; 2.95 (m, 2H, H₅) ; 2.63 (m, 2H, H₉, H₁₀) ; 2.44 (m, 2H, H_{12'}) ; 1.89 (m, 7H, H₃H₇, H₈, H_{11'}) ; 1.58 (m, 4H, H₄H_{13'}) ; 0.93 (t, ³J_{H_{14'}H_{13'}} = 7.4 Hz, 3H, H_{14'}).

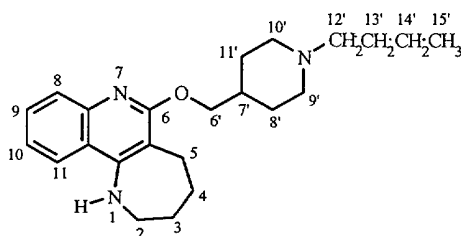
Point de fusion = 194°C.

15 **IR (KBr)** ν cm⁻¹ = 3394 (NH) ; 2966 ; 2937 ; 1704 (C=O) ; 1593 ; 1567 ; 1541 ; 1414 ; 1351 ; 1315 ; 1285 ; 1223 ; 1170 ; 1113.

Masse : EI (m/z) : 353 (M⁺) ; 274 ; 241 ; 214 ; 199 ; 139 ; 127 ; 111.

Analyse (C₂₆H₃₅N₃O₅)

Exemple 11 : 6-[*N*-butylpipéridin-4-yl)-méthoxy]-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-azépino[3,2-*c*]quinoléine, fumarate (11)



40 En suivant le mode opératoire de l'exemple 1, on met en oeuvre 2,26 g (13,2 mmol, 1,5 éq.) de 1-butyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 40 ml de DMF anhydre, 1,4 g (46,2 mmol, 3,5 éq.) d'hydru de sodium et 2 g (8,6 mmol, 1 éq.) de 6-chloro-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-azépino[3,2-*c*]quinoléine.

L'huile obtenue après purification sur colonne est diluée dans de l'isopropanol et on ajoute 0,61 g (5,3 mmol, 1,3 éq.) d'acide fumarique pour obtenir le sel.

45 Le sel (11) est obtenu avec un rendement de 5.5% (0,23 g, poudre).

50 **RMN ¹H (DMSO-d₆)** : δ ppm = 8.02 (d, ³J_{H₁₁H₁₀} = 8.3 Hz, 1H, H₁₁) ; 7.54 (d, ³J_{H₈H₉} = 8.2 Hz, 1H, H₈) ; 7.46 (t, ³J = 7.0 Hz, 1H, H₉) ; 7.25 (t, ³J = 7.8 Hz, 1H, H₁₀) ; 6.61 (s, 1H, NH) ; 6.53 (s, 2H, CH=CH) ; 4.19 (d, ³J_{H_{6'}H_{7'}} = 5.7 Hz, 2H, H_{6'}) ; 3.42 (m, 2H, H₂) ; 3.17 (d, ²J_{H_{9'}H_{9'}} = ²J_{H_{10'}H_{10'}} = 11.3 Hz, 2H, H_{9'}, H_{10'}) ; 2.88 (m, 2H, H₅) ; 2.61 (m, 2H, H₉, H₁₀) ;

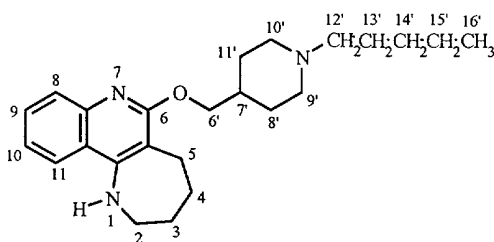
2.41 (t, $^3J_{H_{12'}H_{13'}} = 11.7$ Hz, 2H, $H_{12'}$); 1.83 (m, 7H, $H_3H_7, H_8, H_{11'}$); 1.51 (m, 4H, $H_4H_{13'}$); 1.29 (sext, $^3J_{H_{14'}H_{13'}} = ^3J_{H_{14'}H_{15'}} = 6.8$ Hz, 2H, $H_{14'}$); 0.88 (t, $^3J_{H_{15'}H_{14'}} = 7.3$ Hz, 3H, $H_{15'}$).

Point de fusion = 202°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ = 3340 (NH); 2958; 2935; 1696 (C=O); 1641; 1600; 1566; 1528; 1452; 1415; 1368; 1319; 1250; 1203; 1130.

Analyse (C₂₇H₃₇N₃O₅)

Exemple 12 : 6-[N-pentylpipéridin-4-yl]-méthoxy]-2,3,4,5-tétrahydro-1H-azépino[3,2-c]quinoléine, fumarate (12)



En suivant le mode opératoire de l'exemple 1, on met en oeuvre 1,2 g (6,5 mmol, 1,5 éq.) de 1-pentyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 40 ml de DMF anhydre, 0,7 g (23,3 mmol, 3,5 éq.) d'hydrure de sodium et 1 g (4,3 mmol, 1 éq.) de 6-chloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-azépino[3,2-c]quinoléine.

L'huile obtenue après purification sur colonne est diluée dans de l'isopropanol et on ajoute 0,22 g (1,9 mmol, 1,3 éq.) d'acide fumarique pour obtenir le sel. Le sel (11) est obtenu avec un rendement de 3 % (0,06 g, poudre).

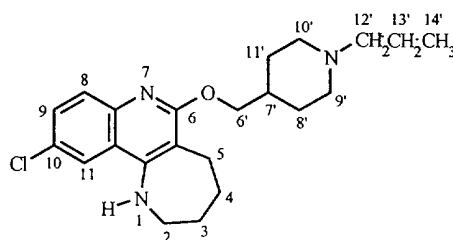
RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ ppm = 8.02 (d, $^3J_{H_{11}H_{10}} = 8.7$ Hz, 1H, H_{11}); 7.54 (d, $^3J_{H_{8}H_9} = 9.1$ Hz, 1H, H_8); 7.46 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, H_9); 7.24 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, H_{10}); 6.60 (s, 1H, NH); 6.53 (s, 2H, CH=CH); 4.19 (d, $^3J_{H_6'H_7'} = 4.5$ Hz, 2H, H_6'); 3.42 (m, 2H, H_2); 3.14 (d, $^2J_{H_9'H_9'} = ^2J_{H_{10}'H_{10'}} = 11.1$ Hz, 2H, $H_9, H_{10'}$); 2.88 (m, 2H, H_5); 2.56 (m, 2H, $H_9, H_{10'}$); 2.33 (m, 2H, $H_{12'}$); 1.83 (m, 7H, $H_3H_7, H_8, H_{11'}$); 1.50 (m, 4H, $H_4H_{13'}$); 1.27 (m, 4H, $H_{14'}, H_{15'}$); 0.87 (t, $^3J_{H_{16}'H_{15'}} = 6.0$ Hz, 3H, $H_{16'}$).

Point de fusion = 174°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ = 3406 (NH); 2955; 2934; 1701 (C=O); 1639; 1596; 1576; 1520; 1415; 1345; 1318; 1277; 1227; 1169; 1115.

Analyse (C₂₈H₃₉N₃O₅)

Exemple 13 : 10-Chloro-6-[N-propylpipéridin-4-yl]-méthoxy]-2,3,4,5-tétrahydro-1H-azépino[3,2-c]quinoléine, fumarate (13)



5

10 En suivant sensiblement le mode opératoire de l'exemple 1, on met en oeuvre 0,7 g (4,5 mmol, 1,5 éq.) de 1-propyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 20 ml de toluène, 0,47 g (15,7 mmol, 3,5 éq.) d'hydruide de sodium et 0,8 g (3 mmol, 1 éq.) de 6,10-dichloro-2,3,4,5-tétrahydro-1H-azépino[3,2-c]quinoléine. Le mélange réactionnel est porté à reflux du toluène pendant 4 heures.

15 Après purification sur gel de silice, l'huile obtenue est diluée dans de l'isopropanol et on ajoute 0,07 g (0,6 mmol, 1,3 éq.) d'acide fumarique pour obtenir le sel.

Le sel (13) est obtenu avec un rendement de 5% (0,08 g, poudre blanche).

20 **RMN ¹H (DMSO-d₆)** : δ ppm = 8.17 (s, 1H, H₁₁) ; 7.54 (d, ³J_{H₈H₉} = 8.7 Hz, 1H, H₈) ; 7.46 (d, ³J_{H₉H₈} = 8.9 Hz, 1H, H₉) ; 6.68 (s, 1H, NH) ; 6.53 (s, 2H, CH=CH) ; 4.19 (d, ³J_{H_{6'}H_{7'}} = 5.8 Hz, 2H, H_{6'}) ; 3.42 (m, 2H, H₂) ; 3.18 (d, ²J_{H_{9'}H_{9'}} = ²J_{H_{10'}H_{10'}} = 11.7 Hz, 2H, H_{9'}, H_{10'}) ; 2.88 (t, ³J_{H₅H₄} = 4.7 Hz, 2H, H₅) ; 2.59 (m, 2H, H₉, H₁₀) ; 2.40 (t, ³J_{H_{12'}H_{13'}} = 11.3 Hz, 2H, H_{12'}) ; 1.83 (m, 7H, H₃H₇, H₈, H₁₁) ; 1.55 (m, 4H, H₄H₁₃) ; 0.87 (t, ³J_{H_{14'}H_{13'}} = 7.3 Hz, 3H, H_{14'}).

25

Point de fusion = 190°C.

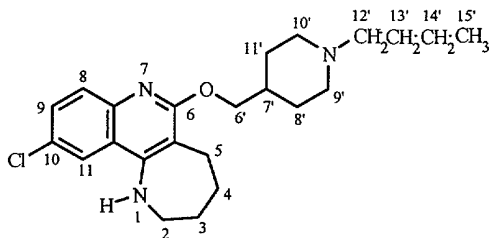
30 **IR (KBr)** ν cm⁻¹ = 3361 (NH) ; 2939 ; 1702 (C=O) ; 1638 ; 1593 ; 1565 ; 1520 ; 1417 ; 1372 ; 1280 ; 1173 ; 1127.

Masse : EI (m/z) : 387.5 (M⁺) ; 247 ; 139 ; 111 ; 98.

Analyse (C₂₆H₃₄ClN₃O₃)

35

Exemple 14 : 10-Chloro-6-[N-butylpipéridin-4-yl]-méthoxy]-2,3,4,5-tétrahydro-1H-azépino[3,2-c]quinoléine, fumarate (14)



40

45

En suivant sensiblement le mode opératoire de l'exemple 1, on met en oeuvre 0,77 g (4,5 mmol, 1,5 éq.) de 1-butyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 20 ml de toluène, 0,47 g (15,7 mmol, 3,5 éq.) d'hydruide de sodium et 0,8 g (3 mmol, 1 éq.) de

50

6,10-dichloro-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-azépino[3,2-*c*]quinoléine. Le mélange réactionnel est porté à reflux du toluène pendant 1 heure 30 minutes.

Après purification sur gel de silice, l'huile obtenue est diluée dans de l'isopropanol et on ajoute 0,14 g (1,2 mmole, 1,3 équ.) d'acide fumarique pour obtenir le sel.

Le sel (14) est obtenu avec un rendement de 5% (0,07 g, poudre blanche).

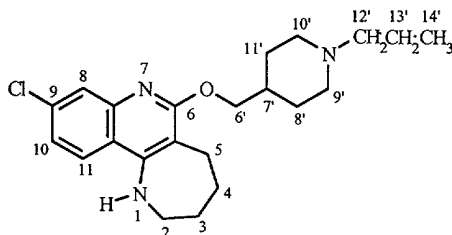
RMN ¹H (DMSO-d⁶) : δ ppm = 8.17 (s, 1H, H₁₁) ; 7.54 (d, ³J_{H₈H₉} = 9.7 Hz, 1H, H₈) ; 7.47 (d, ³J_{H₉H₈} = 9.6 Hz, 1H, H₉) ; 6.67 (s, 1H, NH) ; 6.54 (s, 2H, CH=CH) ; 4.18 (d, ³J_{H₆'H₇'} = 5.2 Hz, 2H, H₆') ; 3.42 (m, 2H, H₂) ; 3.14 (d, ²J_{H₉'H₉'} = ²J_{H₁₀'H₁₀'} = 10.3 Hz, 2H, H₉', H₁₀') ; 2.88 (m, 2H, H₅) ; 2.57 (m, 2H, H₉', H₁₀') ; 2.34 (t, ³J_{H₁₂'H₁₃'} = 8.9 Hz, 2H, H₁₂') ; 1.83 (m, 7H, H₃H₇, H₈, H₁₁) ; 1.50 (m, 4H, H₄H₁₃) ; 1.29 (m, 2H, H₁₄') ; 0.89 (t, ³J_{H₁₅'H₁₄'} = 7.3 Hz, 3H, H₁₅').

Point de fusion = 186°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ = 3346 (NH) ; 2943 ; 1710 (C=O) ; 1594 ; 1564 ; 1524 ; 1443 ; 1416 ; 1359 ; 1303 ; 1527 ; 1171 ; 1126.

Analyse (C₂₇H₃₆ClN₃O₅)

Exemple 15 : 9-Chloro-6-[*N*-propylpipéridin-4-yl]-méthoxy]-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-azépino[3,2-*c*]quinoléine, fumarate (15)



En suivant le mode opératoire de l'exemple 1, on met en oeuvre 0,36 g (2,3 mmoles, 1,5 équ.) de 1-propyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 20 ml de toluène, 0,24 g (8 mmoles, 3,5 équ.) d'hydruide de sodium et 0,41 g (1,5 mmole, 1 équ.) de 6,9-dichloro-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-azépino[3,2-*c*]quinoléine.

L'huile obtenue est diluée dans l'isopropanol et on ajoute 0,13 g (1,1 mmole, 1,3 équ.) d'acide fumarique pour obtenir le sel.

Le sel (15) est obtenu avec un rendement de 26% (0,2 g, poudre jaune).

RMN ¹H (DMSO-d⁶) : δ ppm = 8.06 (d, ³J_{H₁₁H₁₀} = 9.1 Hz, 1H, H₁₁) ; 7.54 (s, 1H, H₈) ; 7.28 (d, ³J_{H₁₀H₁₁} = 8.9 Hz, 1H, H₁₀) ; 6.74 (s, 1H, NH) ; 6.53 (s, 2H, CH=CH) ; 4.19 (d, ³J_{H₆'H₇'} = 5.8 Hz, 2H, H₆') ; 3.43 (m, 2H, H₂) ; 3.18 (d, ²J_{H₉'H₉'} = ²J_{H₁₀'H₁₀'} = 11.7 Hz, 2H, H₉', H₁₀') ; 2.87 (t, ³J_{H₅H₄} = 4.2 Hz, 2H, H₅) ; 2.57 (m, 2H, H₉', H₁₀') ; 2.41 (t, ³J_{H₁₂'H₁₃'} = 11.9 Hz, 2H, H₁₂') ; 1.82 (m, 7H, H₃H₇, H₈, H₁₁) ; 1.55 (m, 4H, H₄H₁₃) ; 0.87 (t, ³J_{H₁₄'H₁₃'} = 7.3 Hz, 3H, H₁₄').

Point de fusion = 248°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ = 3328 (NH) ; 3048 ; 2928 ; 1699 (C=O) ; 1641 ; 1606 ; 1562 ; 1526 ; 1415 ; 1367 ; 1305 ; 1251 ; 1205 ; 1122.

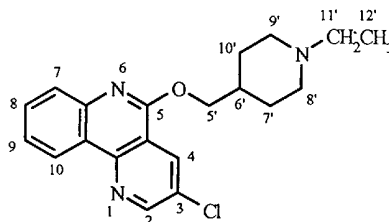
5

Analyse (C₂₆H₃₄ClN₃O₅)

10

Exemple 16 : 3-Chloro-5-[(N-éthylpipéridin-4-yl)-méthoxy]-benzo[h][1,6]naphtyridine, fumarate (16)

15



20 En suivant sensiblement le mode opératoire de l'exemple 1, on met en oeuvre 0,19 g (1,3 mmole, 1,5 éq.) de 1-éthyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 5 ml de toluène, 0,14 g (4,7 mmoles, 3,5 éq.) d'hydruure de sodium et 0,21 g (0,8 mmole, 1 éq.) de 3,5-dichloro-benzo[h][1,6]naphtyridine. Le mélange réactionnel est porté à reflux du toluène pendant 4 heures.

25 Le solide obtenu est dilué dans de l'isopropanol et 0,1 g (0,8 mmole, 1,3 éq.) d'acide fumarique est ajouté pour obtenir le sel.
Le sel (16) est obtenu avec un rendement de 70% (0,28 g, poudre blanche).

30 **RMN ¹H (DMSO-d₆)** : δ ppm = 9.21 (s, 1H, H₂) ; 8.82 (d, ³J_{H₁₀H₉} = 8.0 Hz, 1H, H₁₀) ; 8.66 (s, 1H, H₄) ; 7.84 (d, ³J_{H₇H₈} = 8.0 Hz, 1H, H₇) ; 7.79 (t, ³J = 8.1 Hz, 1H, H₈) ; 7.61 (t, ³J = 8.1 Hz, 1H, H₉) ; 6.53 (s, 2H, CH=CH) ; 4.46 (d, ³J_{H_{5'}H_{6'}} = 5.9 Hz, 2H, H_{5'}) ; 3.25 (d, ²J_{H_{8'}H₈} = ²J_{H_{9'}H₉} = 11.6 Hz, 2H, H_{8'}, H_{9'}) ; 2.74 (m, 2H, H_{8'}, H_{9'}) ; 2.43 (m, 2H, H_{11'}) ; 1.99 (m, 3H, H_{6'}, H_{7'}) ; 1.62 (m, 2H, H_{10'}) ; 1.13 (t, ³J_{H_{12'}H_{11'}} = 7.3 Hz, 3H, H_{12'}).

35 **Point de fusion** = 196°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ = 2948 ; 1687 (C=O) ; 1602 ; 1584 ; 1454 ; 1383 ; 1321 ; 1214 ; 772.

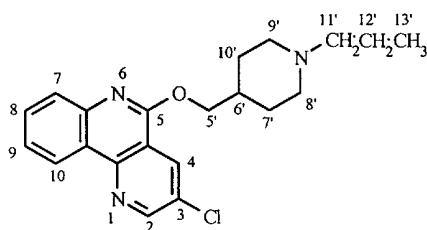
Masse : EI (m/z) : 355 (M⁺) ; 230 ; 170 ; 97.

40

Analyse (C₂₄H₂₆ClN₃O₅)

45

Exemple 17 : 3-Chloro-5-[(N-propylpipéridin-4-yl)-méthoxy]-benzo[h][1,6]naphtyridine, fumarate (17)



5

En suivant sensiblement le mode opératoire de l'exemple 1, on met en oeuvre 0,94 g (5,9 mmoles, 1,5 équ.) de 1-propyl-4-hydroxyméthyl-pipéridine, dilué dans 20 ml de toluène, 0,62 g (20,7 mmoles, 3,5 équ.) d'hydruure de sodium et 1 g (4 mmoles, 1 équ.) de 3,5-dichloro-benzo[*h*][1,6]naphtyridine. Le mélange réactionnel est porté à reflux du toluène pendant 4 heures.

Le solide obtenu est dilué dans de l'isopropanol et 0,38 g (3,3 mmoles, 1,3 équ.) d'acide fumarique est ajouté pour obtenir le sel.

Le sel (17) est obtenu avec un rendement de 51% (1 g, poudre blanche).

RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ ppm = 9.21 (s, 1H, H₂) ; 8.82 (d, ³J_{H₁₀H₉} = 8.2 Hz, 1H, H₁₀) ; 8.66 (s, 1H, H₄) ; 7.81 (m, 2H, H₇H₈) ; 7.62 (t, ³J = 7.6 Hz, 1H, H₉) ; 6.55 (s, 2H, CH=CH) ; 4.46 (d, ³J_{H₅'H₆'} = 4.2 Hz, 2H, H₅') ; 3.22 (d, ²J_{H₈'H₈'} = ²J_{H₉'H₉'} = 9.8 Hz, 2H, H₈'H₉') ; 2.62 (m, 2H, H₈'H₉') ; 2.50 (m, 2H, H₁₁') ; 1.98 (m, 3H, H₆'H₇') ; 1.59 (m, 4H, H₁₀'H₁₂') ; 0.88 (t, ³J_{H₁₃'H₁₂'} = 5.8 Hz, 3H, H₁₃').

Point de fusion = 190°C.

25

IR (KBr) ν cm⁻¹ = 3539 (NH⁺) ; 2947 ; 1683 (C=O) ; 1603 ; 1583 ; 1455 ; 1384 ; 1322 ; 1278 ; 1251 ; 1214 ; 1166.

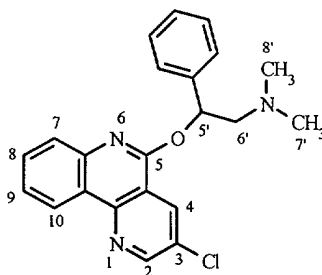
Masse : EI (m/z) : 369 (M⁺) ; 340 ; 297 ; 230 ; 138.

30

Analyse (C₂₅H₂₈ClN₃O₅)

Exemple 18 : 3-Chloro-5-[(1-phényl-*N,N*-diméthylamino)-éthoxy]-benzo[*h*][1,6]naphtyridine, fumarate (18)

35



40

45

En suivant sensiblement le mode opératoire de l'exemple 1, on met en oeuvre 0,3 g (1,8 mmole, 1,5 éq.) de 1-phényl-*N,N*-diméthylaminoéthanol, dilué dans 8 ml de toluène, 0,18 g (6 mmole, 3,5 éq.) d'hydruure de sodium et 0,3 g (1,2 mmole, 1 éq.) de 3,5-dichloro-benzo[*h*][1,6]naphtyridine. Le mélange réactionnel est porté à reflux du toluène pendant 6 heures.

Le résidu obtenu est dilué dans de l'isopropanol et 0,11 g (0,9 mmole, 1,3 éq.) d'acide fumarique est ajouté pour obtenir le sel.

Le sel (18) est obtenu avec un rendement de 30% (0,18 g, poudre blanche).

RMN ¹H (DMSO-*d*⁶) : δ ppm = 9.21 (s, 1H, H₂) ; 8.88 (s, 1H, H₄) ; 8.79 (d, ³*J*_{H10H9} = 7.6 Hz, 1H, H₁₀) ; 7.77 (m, 2H, H₇H₈) ; 7.62 (m, 3H, H₉H_{Ph}) 7.26-7.39 (m, 3H, Ph) ; 6.70 (m, 1H, H₅), 6.55 (s, 2H, CH=CH) ; 3.35 (m ; 1H ; H₆) ; 2.92 (m, 1H, H₆) ; 2.44 (s, 6H, H₇H₈).

Point de fusion = 220°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ = 3452 (NH⁺) ; 3033 ; 1711 (C=O) ; 1605 ; 1583 ; 1452 ; 1393 ; 1336 ; 1314 ; 1212 ; 1093 ; 764.

Analyse (C₂₆H₂₄ClN₃O₅)

Les composés de formule (I) et leurs sels pharmacologiques acceptables ont été étudiés in vitro et in vivo et ont montré des activités pharmaceutiques. Ainsi, ils ont notamment fait preuve d'une forte affinité pour les récepteurs 5-HT₄, d'une activité antidépressive et d'un profil d'antagonistes vis-à-vis de la réponse produite par la sérotonine, comme illustré ci-après.

Exemple A : Etude de liaison aux récepteurs 5-HT₄ des composés et sels de l'invention

La liaison des composés et sels de l'invention aux récepteurs 5-HT₄ a été déterminée par mesure des caractéristiques de compétition desdits composés et sels vis à vis de la liaison du [³H]GR113808 (un ligand spécifique des récepteurs 5-HT₄) dans des préparations membranaires de striatum de cobaye.

Protocole :

Des fractions aliquotes (30µl) d'une suspension membranaire (30µg de protéines / µl) sont mises à incuber en duplicata pendant 30 minutes à 37°C dans un tampon HEPES 50mM, pH 7.4, en présence de 0.06nM de [³H]GR113808 (AS = 83 Ci / mmole) dans un volume total de 200µl.

L'incubation est arrêtée par filtration des échantillons au travers de filtres Whatman GF / B, préincubés dans une solution aqueuse de polyéthylèneimine à 0,5%, puis rincés 3 fois avec 4ml de tampon HEPES 50mM, pH 7,4 à +4°C.

La radioactivité retenue sur les filtres est quantifiée par spectrométrie liquide. La liaison non spécifique est estimée dans les mêmes conditions à partir d'échantillons contenant en plus 10µM de sérotonine.

Les pourcentages d'inhibition ou les isothermes de compétition, obtenus en ajoutant des concentrations connues, fixes ou croissantes, d'un composé à tester dans le milieu d'incubation sont analysés pour déterminer un reflet de l'affinité des composés à tester pour les récepteurs 5-HT₄.

5

Conclusion :

Il apparaît que les composés et sels de l'invention possèdent une très forte affinité pour les récepteurs 5-HT₄.

10

Exemple B : Etude pharmacologique in vivo

I - Principe

15

Des modifications dans la transmission sérotoninergique sont impliquées dans certaines pathologies telles que des désordres affectifs et neurodégénératifs comme les psychoses, les troubles du sommeil et la migraine. Ainsi les molécules qui interagissent avec l'un ou l'autre des sous-types de récepteurs à la sérotonine représentent des agents thérapeutiques potentiels dans le traitement de telles pathologies.

20

Concernant plus particulièrement les récepteurs 5-HT₄, leur distribution centrale et leur mécanisme d'action cellulaire laissent supposer un rôle potentiel pour leurs agonistes et/ou antagonistes spécifiques dans le traitement de certains troubles mnésiques et psychiatriques, mais également dans celui de la douleur.

25

Les composés et sels de la présente invention ont donc été testés d'une part sur leur capacité à abolir la douleur viscérale et d'autre part dans un modèle de dépression chez la souris.

II - Effet antidépresseur dans le test de la nage forcée chez la souris :

30

a) Méthodologie

Des souris mâles de souche OF1 (Iffa Credo) ont été utilisées et traitées par voie intrapéritonéale 30 minutes avant d'être placées dans un récipient cylindrique rempli d'eau pendant 6 minutes. La durée d'immobilité a été quantifiée pendant les quatre dernières minutes de test.

35

b) Résultats

Exemple : composés des exemples 3 et 4.

40

Dans ce modèle, les deux composés ont montré à la dose de 1 mg/Kg un effet de type antidépresseur comparable à l'effet de l'imipramine à 30 mg/Kg.

III-Effet antinociceptif dans le test des constriction abdominales :

45

a) Méthodologie

Des souris mâles de souche OF1 (Iffa Crédo) sont traitées par voie intrapéritonéale par le solvant ou les produits testés puis 30 minutes plus tard par une nouvelle injection d'acide acétique à 0,05%. Le nombre de constriction abdominales est mesuré pendant 10 minutes.

50

b) Résultats

Exemple : composés des exemples 2 et 4.

5 A la dose de 0,1 mg/Kg, les deux composés ont montré une activité antinociceptive comparable à celle de l'aspirine à 15 mg/Kg. Ces composés présentent donc un potentiel en tant qu'antalgique.

Exemple C : Etude de l'effet du composé 3 sur le récepteur 5-HT₄

10

1) Culture cellulaire et transfection :

On utilise la lignée cellulaire COS-7 qui est mise en culture dans du milieu DMEM (Dulbecco's Eagle's Medium) supplémenté avec 10% de sérum dialysé (pour éviter toutes traces de 5-HT).

15 Les cellules sont maintenues dans une atmosphère humide 5% CO₂ / 95% air à 37°C, ceci jusqu'à ce qu'elles soient à 70% de confluence.

- transfection transitoire : l'ADNc codant pour chacun de nos variants d'épissage est introduit dans les cellules par électroporation ; il y a création de pores transitoires dans la membrane externe des cellules en suspension.

20 L'électroporation est réalisée dans un volume total de 300ml avec 500ng de plasmide contenant l'ADNc de l'une ou l'autre des isoformes et 10 millions de cellules.

On utilise l'appareil Gene Pulser (1000mF, 280V). Les cellules ainsi électroporées sont remises dans leur milieu de culture respectif et distribuées dans des boîtes de culture de 15cm de diamètre pour la préparation de membranes ou dans des boîtes de 12 puits pour le dosage de l'AMPc intracellulaire.

25

2) Dosage de l'AMPc

6 heures après transfection transitoire, les cellules sont incubées dans leur milieu de culture sans sérum + 2mCi / ml de [³H]- adénine (30Ci / mmole) pendant 18 heures.

30 Le pool de [³H]-ATP, formé, permettra de suivre la conversion de l'[*³H]-ATP en [³H]-AMPc et de déterminer les niveaux d'AMPc intracellulaire.

Le composé testé présente principalement un profil d'antagoniste vis à vis de la réponse produite par la sérotonine.

35 Par ailleurs, les composés possèdent un indice thérapeutique tel que leur emploi chez l'homme ou l'animal est sans danger aux doses actives.

Les résultats qui précèdent montrent que les composés et sels objet de la présente invention (c'est-à-dire composés de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables) peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments à usage humain ou animal, notamment en tant qu'antagonistes vis-à-vis de la réponse produite par la sérotonine, en particulier en tant qu'agents antidépresseurs ou agents de traitement des troubles mnésiques.

45 Ces médicaments peuvent être administrés à l'homme ou à l'animal sous diverses formes pharmaceutiques bien connues dans la technique et notamment sous la forme de compositions formulées en vue de leur administration par voie orale, injectable ou rectale.

50 Pour l'administration par voie orale, lesdites compositions peuvent prendre la forme de comprimés, dragées ou gélules préparés par les techniques habituelles utilisant des supports et excipients connus tels que des agents liants (par exemple, amidons,

gélatine, méthyl cellulose, carboxyméthyl cellulose, polyvinylpyrrolidone), des diluants (par exemple, lactose, dextrose, sucrose), des lubrifiants (par exemple, silice, talc, acide stéarique, stéarate de magnésium ou de calcium) et des agents de désintégration (par exemple, acide alginique, alginates).

5

Elles peuvent également prendre la forme de solutions, sirops ou suspensions. Les sirops peuvent contenir, comme support, par exemple, du saccharose ou du saccharose avec du glycérol et/ou du mannitol et/ou du sorbitol. Les suspensions peuvent contenir, comme support, par exemple, une gomme naturelle, de la gélose, de l'alginate de sodium, de la pectine, de la méthyl cellulose, de la carboxyméthyl cellulose, ou de l'alcool polyvinylique.

10

Pour l'administration sous forme de soluté injectable, les compositions selon l'invention peuvent prendre la forme de solutions ou suspensions injectables comprenant, conjointement avec le composé actif un support pharmaceutiquement acceptable, par exemple de l'eau stérile, de l'huile d'olive, de l'oléate d'éthyle, des glycols, par exemple, le propylène glycol, et, si on le souhaite, une quantité appropriée de chlorhydrate de lidocaïne.

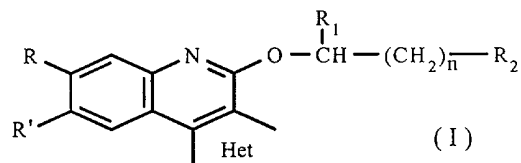
15

Pour l'administration par voie rectale, les compositions peuvent prendre la forme de suppositoire comprenant les bases habituelles pour suppositoires (par exemple, beurre de cacao, polyéthylène glycol).

20

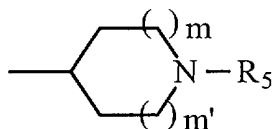
REVENDICATIONS

1. Composés de formule :



dans laquelle :

- 15
- n est égal à zéro ou 1 ;
 - R et R' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ;
 - R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou un groupe phényle substitué par un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄ ou un groupe alkoxy en C₁-C₄ ;
 - R₂ représente un groupe de formule NR₃R₄ dans laquelle R₃ et R₄, qui sont identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ ; ou un groupe hétérocyclique de formule :
- 25



35

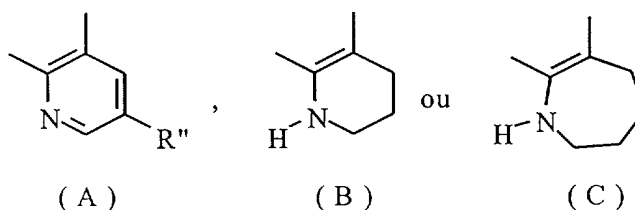
dans laquelle m et m' valent, indépendamment l'un de l'autre, 0, 1 ou 2 avec m+m'≥1 et R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₈, alcényle en C₂-C₆, phényle ou benzyle, ledit groupe phényle ou le noyau phényle dudit groupe benzyle pouvant être substitué par un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ ou alkoxy en C₁-C₄ ; et

- 40
- le fragment de formule :



50

représente un groupe de formule :

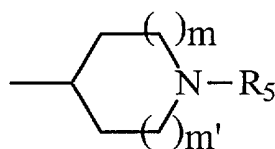


où R'' représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ;

ainsi que les sels des composés ci-dessus et leurs éventuels isomères et mélanges d'isomères.

2. Composés et sels selon la revendication 1, choisis dans le groupe comprenant :

- (a) ceux de formule (I) dans laquelle $n = 0,1$, et leurs sels ;
- (b) ceux de formule (I) dans laquelle, parmi R et R', l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un atome d'halogène, et leurs sels ;
- (c) ceux de formule (I) dans laquelle $R=R'=H$, et leurs sels ;
- (d) ceux de formule (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle, et leurs sels ;
- (e) ceux de formule (I) dans laquelle R_2 représente un groupe diméthylamino, et leurs sels ;
- (f) ceux de formule (I) dans laquelle R_2 représente un groupe de formule

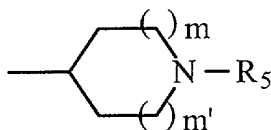


où le couple $(m, m') = (0,1)$ ou $(0,2)$ ou $(1,1)$ et R_5 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 , alcényle en C_2-C_6 , benzyle ou benzyle substitué par un atome d'halogène, et leurs sels ;

- (g) ceux de formule (I) dans laquelle représente un groupe de formule (A) où R'' est un atome d'halogène ou (B) ou (C), et leurs sels.

3. Composés et sels selon la revendication 1, choisis dans le groupe comprenant :

(h) ceux de formule (I) dans laquelle $n=0$; $R_1=H$; R_2 représente un groupe de formule



où le couple $(m,m') = (1,1)$ et R_5 représente un groupe alkyle en C_1 -

C_5 : représente un groupe de formule (A) où

$R'' = Cl$, (B) ou (C) ; et le couple $(R,R') = (H,H)$, (H,Cl) ou (Cl,H) et leurs sels ; et

(i) ceux de formule (I) dans laquelle $n = 1$; $R_1 =$ phényle ; R_2 est un

groupe NR_3R_4 où $R_3 = R_4 =$ alkyle en C_1 - C_4 ;



représente un groupe de formule (A) où $R'' = Cl$, (B) ou (C) ; et le couple $(R,R') = (H,H)$; et leurs sels.

4. Composition pharmaceutique à usage humain ou vétérinaire, caractérisée en ce qu'elle comprend un excipient physiologiquement acceptable en association avec au moins l'un des composés et sels selon la revendication 1, 2 ou 3.

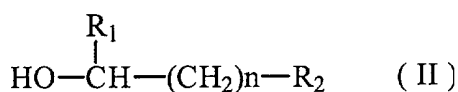
5. Utilisation des composés et sels selon la revendication 1, 2 ou 3, pour la préparation d'un médicament à usage humain ou vétérinaire.

6. Utilisation selon la revendication 5, pour la préparation d'un médicament antagoniste vis-à-vis de la réponse produite par la sérotonine.

7. Utilisation selon la revendication 5, pour la préparation d'un médicament antidépresseur ou destiné aux traitements des troubles mnésiques.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend :

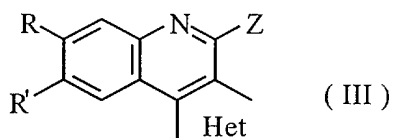
- la formation d'un alcoolate à partir de l'alcool de formule :



où n, R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans la formule (I), et

- la réaction avec l'alcoolate susmentionné d'un composé de formule :

5



10

dans laquelle Het, R et R' ont la même signification que dans la formule (I) et Z représente un groupe apte à être substitué par une réaction de substitution nucléophile.

15

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la formation de l'alcoolate comprend la réaction de l'alcool de formule (II) avec un hydruire métallique.

10. Procédé selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce que Z représente un atome d'halogène et l'hydruire métallique est une hydruire de métal alcalin.

20



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

2807755

N° d'enregistrement
national

FA 588216
FR 0004811

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	GILLIGAN, PAUL J. ET AL: "Novel piperidine.sigma. receptor ligands as potential antipsychotic drugs" J. MED. CHEM. (1992), 35(23), 4344-61 , XP002155397 ----- tableau II et IV, composé 18bq	1,4	C07D471/04 A61K31/55 A61K31/437 A61P25/24 A61P25/00
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 70, no. 13, 31 mars 1969 (1969-03-31) Columbus, Ohio, US; abstract no. 57688, UMEMOTO, SUSUMU ET AL: "6-(Aminoalkoxy)phenanthridines" XP002155398 * abrégé * & JP 06 820183 B (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 août 1968 (1968-08-30) -----	1,4	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
13 décembre 2000		Alfaro Faus, I	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- & : membre de la même famille, document correspondant			